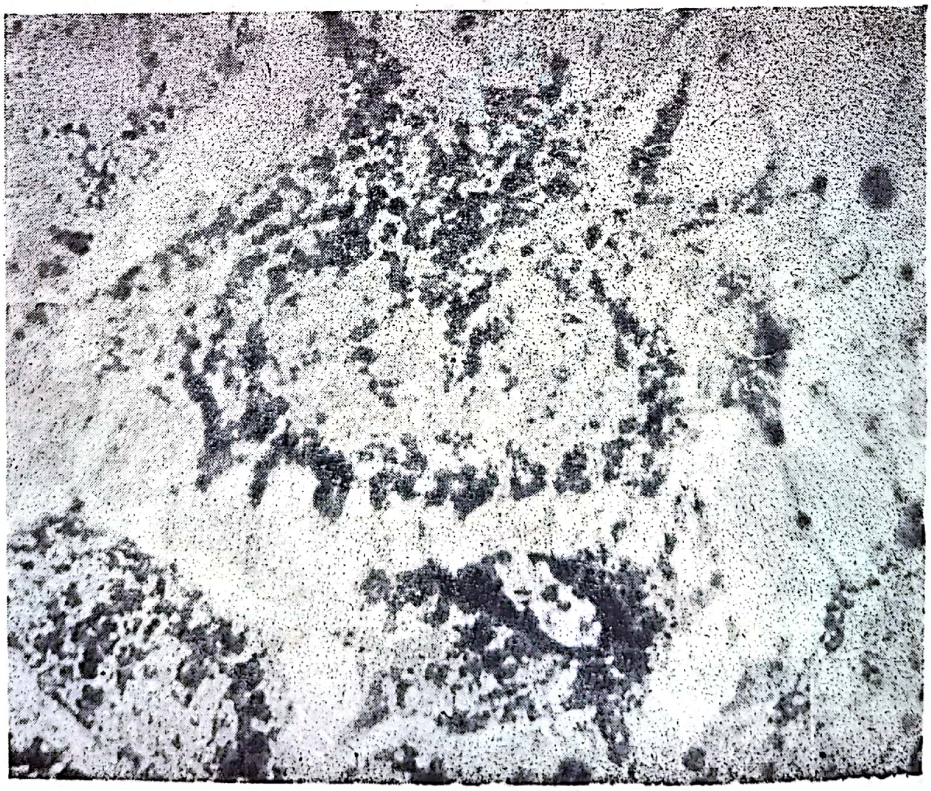
MORARU Ioan FADEI Lidia

TUMORILE OVARULUI

ORIENTĂRI ÎN DIAGNOSTIC



Scanned with OKEN Scanner

MORARU IOAN • FADEI LIDIA

TUMORILE OVARULUI

ORIENTĂRI ÎN DIAGNOSTIC

EDITURA ACADEMIEI
REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
1988

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Prefață 7

CLASIFICAREA TUMORILOR OVARIENE 9

I. TUMORI PAPILIFERE COMUNE 15

Tumorile papilifere seroase 15
Exsudatele pleuroperitoneale metastatice 24
Tumorile papilifere mucinoase 27
Chistadenofibromul 33
Carcinomul endometrioid 35

II. TUMORI CU TIPURI CELULARE FEMININE 37

Tumora de granuloasă 37
Tecomul 44
Pseudotecomul 46
Luteinizarea tumorilor de granuloasă și a tecoamelor 46
Foliculotecoamele 47
Reacția tecală în tumorile epiteliale de ovar 47
Luteomul stromal 47
Luteomul de sarcină 49

III. TUMORI CU TIPURI CELULARE MASCULINE 50

Arenoblastomul 50
Tumora cu celule Sertoli 53
Tumora cu celule Leydig — de tip hilar 55
Tumora cu celule Leydig — de tip nehilar 56
Tumora cu celule stromale și celule Leydig 56
Ginandroblastomul 57

IV. TUMORI EMBRIONARE 60

Teratomul 60
Coriocarcinomul 65
Melanomul malign primar 67
Struma ovarii 67
Carcinoidul 68
Embriomul poliembrionic 71
Tumora sinusului endodermic 72
Tumora cordoanelor sexuale cu tubi inelari 74
Tumorile cu celule clare 75

Scanned with OKEN Scanner

V. TUMORI GERMINALE 79
Disgerminomul 79
Gonadoblastomul 84
VI. ALTE TIPURI DE TUMORI PRIMARE 90
Tumora Brenner 90
Fibromul 94
Sarcomul 96
Endoteliomul 97
VII. TUMORI SECUNDARE 98
Tumora Krukenberg 98
Metastazele cancerului de sîn în ovar 101
Metastazele tumorilor endometrului 102
Metastazele ovaro-ovariene 102
Metastazele altor localizări primare 102
Tumorile cu stroma funcţională 102
ORIENTĂRI ÎN DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC ŞI TERAPEUTICĂ 104
BIBLIOGRAFIE 109
CONTENTS 117
СОДЕРЖАНИЕ 119

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

De aproape un secol, diagnosticul histopatologic are supremația în pronunțarea verdictului de malignitate al tumorii. Cu toate acestea, în unele cazuri, numai examenul histopatologic nu duce întotdeauna la stabilirea corectă a diagnosticului. Există unele tumori la limita dintre benignitate și malignitate, la care este păstrată structura histopatologică normală a țesutului, celulele tumorale sînt încă puține și greu decelabile prin examenul microscopic; în aceste cazuri, examenul histopatologic este insuficient, rezultînd necesitatea ca el să fie însoțit de unele investigații suplimentare (analiză citogenetică, culturi de țesuturi), pentru semnalarea existenței unor celule maligne în țesutul în aparență benign, prin microscopie optică sau electronică, histochimie etc.

Intensitatea proliferării *in vitro* fiind, în general, direct proporțională cu viteza de creștere a tumorii *in vivo*, culturile de țesuturi pot să constituie un mijloc pentru determinarea gradului de malignitate, deoarece tumorile înalt diferențiate, cu o malignitate redusă, prezintă o creștere săracă în culturi de țesuturi, pe cînd tumorile nediferențiate, cu o malignitate mare, cresc abundent în afara organismului.

Pe de altă parte, studiul electronomicroscopic care relevă, uneori, prezența unor aspecte structurale caracteristice în funcție de caracterul malign al tumorii, n-ar trebui neglijat pentru stabilirea diagnosticului, în cazurile mai dificile; la fel, și investigațiile histochimice, căci prin malignizarea celulelor pot să diminue sau să dispară unii produși secretori specifici (de exemplu, mucina din tumorile papilifere mucinoase). Și heterotransplantarea la animal este utilă pentru diagnostic, deoarece s-a observat că tumorile cu un înalt grad de diferențiere, în majoritatea cazurilor, nu sînt deloc transplantabile la animale, pe cînd tumorile anaplazice sînt heterotransplantabile, uneori chiar și la animalele necortizonizate, în aceste cazuri prognosticul fiind foarte nefavorabil pentru bolnav.

Tumorile de ovar se caracterizează printr-o mare varietate morfologică și o histogeneză uneori obscură. Stabilirea caracterului de malignitate al acestor tumori, de obicei, nu constituie o problemă. Totuși, destul de frecvent, există cazuri care, deși histologic nu prezintă caractere de malignitate, evoluția lor ulterioară relevă caracterul malign. Astfel, unele dintre cele mai frecvente tumori ale ovarului, tumorile vegetante seroase și mucinoase, deși au un aspect histopatologic benign, după operație pot să recidiveze și recidivele au caractere net maligne. Pentru această categorie de tumori, experții OMS au introdus noțiunea de tumori de limită („borderline tumors"). De asemenea, tumorile de granuloasă, histologic fără caractere de malignitate, au de multe ori o evoluție malignă,

ceea ce i-a făcut pe mulți cercetători să susțină că sînt potențial maligne. Arenoblastoamele, care pot fi benigne și maligne, nu au prezentat întotdeauna o malignitate evidentă histopatologic. De asemenea, etapa de malignizare a teratoamelor nu poate fi întotdeauna decelată morfologic. Datorită acestor caracteristici, la tumorile de ovar, mai mult decît la oricare altă localizare tumorală, este utilă investigarea multilaterală a tumorii pentru stabilirea diagnosticului.

În acest scop, am elaborat un procedeu complex care constă din corelarea diagnosticului histopatologic cu examenul citologic, analiza citogenetică și cultivarea *in vitro* a celulelor tumorale. Dacă examenul citohistologic indică structura țesutului tumoral, analiza citogenetică permite decelarea celulelor neoplazice, cu structură citogenetică modificată, iar prin cultivarea *in vitro* se poate face selecția celulelor maligne care au o proliferare mai intensă decît cele benigne.

Lucrarea de față își propune ca prin descrierea aspectelor histopatologice, electronomicroscopice, citogenetice, histochimice ale diferitelor tumori de ovar *in vivo*, *in vitro* sau *in explanto* să creeze o imagine mai clară asupra tuturor acestor neoplazii, ușurînd astfel diagnosticul lor. Prezentînd date din experiența proprie, am completat iconografia și cu aspecte din literatura de specialitate, în cazurile în care acestea ne-au lipsit.

Scanned with OKEN Scanner

CLASIFICAREA TUMORILOR OVARIENE

Ovarul fiind o structură complexă morfofuncțională cu multe date de embriologie necunoscute, lipsind deosebirile nete dintre carcinoame și sarcoame și neputîndu-se clar defini diferențele dintre tumorile benigne și maligne, elaborarea unei clasificări a prezentat numeroase dificultăți. În acest scop s-au folosit diferite criterii : anatomoclinice, funcționale, histopatologice sau histogenetice.

Masson (1956) a propus următoarea clasificare histogenetică :

A. TUMORI HOMOLOGE

(iau naștere din țesuturile specifice ovarului)

a) Mezenchim { Fibrom, Sarcom
b) Țesutul din primul puseu organogenetic { Adenom testicular, Arenoblastom — hormon ♂
c) Țesuturi din al doilea puseu organogenetic { Tumoră de granuloasă, Tecom — hormon ♀
d) Mezoteliu { Chist seros papilar, Tumoră Brenner
e) Celule germinale { Seminom, Goniom

B. TUMORI HETEROLOGE

(conțin țesuturi străine gonadelor)

Embriom

Hughesdon și Symmers (1978) sînt împotriva unei clasificări histogenetice, argumentînd că unele tumori de ovar nu iau naștere dintr-un singur țesut, iar unele țesuturi pot da naștere la cîteva tumori. După părerea lor, clasificarea nu poate fi funcțională, fiindcă diferite tipuri de tumori ovariene pot să aibă efecte hormonale similare și invers un singur tip poate să producă diferite efecte hormonale. Ei propun o clasificare histopatologică împărțind tumorile de ovar în următoarele categorii :

1. Chistadenom seros
2. Chistadenom mucinos
3. Teratom
4. Carcinom primar și secundar
5. Fibrom
6. Tumoră Brenner
7. Disgerminom
8. Tumoră tecagranuloasă
9. Tecom
10. Arenoblastom
11. Tumoră cu celule lipidice
12. Tumori foarte rare
13. Tumori și chisturi ale ligamentului larg.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre autorii români, Tărăbuță — Cordun și colab. (1974) folosesc următoarea clasificare morfoclinică :

I. CHISTURI FUNCȚIONALE NETUMORALE

Foliculare, luteinice, germinale, endometriale

II. TUMORI PRIMARE OVARIENE

A. Tumori predominant chistice

Seroase { Chistadenoame
Chistadenocarcinoame

Pseudomucinoase { Chistadenoame
Chistadenocarcinoame

B. Tumori concomitent solide și chistice

1. Varietăți frecvente :

Fibroadenom

Teratom ovarian : Chist dermoid
Teratom solid
Chist dermoid degenerat
Teratocarcinom

Forme tumorale variate, asociate sau predominante unui teratom : Struma ovarii
Melanom malign
Carcinoid ovarian
Tumori conjunctive
Tumori vasculare
Tumori nervoase
Corioepiteliom

2. Varietăți particulare :

Tumoră Brenner
Disgerminom ovarian
Mezonefromul lui Schiller
Tumoră ovariană cu celule clare

3. Tumori endocrine funcționale

a) *Tumori predominant masculinizante :*
Arenoblastomul lui Meyer
Adenomul lui Pick
Arenoblastom intermediar
Arenoblastom sarcomatos
Tumori cu structură endocrină pură :
Tumoră cu celule hilare
Tumori masculinizante cu celule lipidice :
Masculinovoblastom
Luteom masculinizant

b) *Tumori masculinizante și/sau feminizante :*
Ginandroblastom

c) *Tumori predominant feminizante :*
Tumora de granuloasă
Tecom
Luteom

d) *Corioepiteliom primitiv*

Tumori predominant solide:
Conjunctivoepiteliale : papilom
Conjunctive pure : fibrom, condrom, miom
osteom
sarcom
Epiteliale pure : carcinom nediferenţiat cu tipurile : endometrioid, papilar, medular, simplex, schiros, alveolar, adenocarcinom
Vasculare : hemangiom, limfangiom
Nervoase : schwanom pur, schwanom cu aspect sarcomatos

Melanom malign
Carcinoid ovarian

III. TUMORI SECUNDARE OVARIENE

Tumorile Krukenberg

Cea mai completă rămîne totuşi clasificarea OMS, elaborată de către Serov, Scully şi Sobin (1973). Ea se bazează pe aspectul histologic al tumorilor criteriul histogenetic fiind folosit numai în cazurile în care a fost posibil. Această clasificare are meritul de a fi cît se poate de exhaustivă şi de a scoate mai bine în evidenţă aspectele histologice şi biologice de limită :

I. TUMORI ALE EPITELIULUI DE ÎNVELIŞ

(tumori epiteliale comune)

A. Tumori seroase :
1. Benigne
a) chistadenom, chistadenom papilifer
b) papilom de suprafaţă
c) adenofibrom şi chistadenofibrom
2. Tumori la limita malignităţii (carcinoame cu slab potenţial de malignitate)
a) chistadenom, chistadenom papilifer
b) papilom de suprafaţă
c) adenofibrom şi chistadenofibrom
3. Tumori maligne
a) adenocarcinom, adenocarcinom papilifer chistadenocarcinom papilifer
b) carcinom papilifer de suprafaţă
c) adenofibrom malign, chistadenofibrom malign

B. Tumori mucinoase :
1. Benigne
a) chistadenom
b) adenofibrom şi chistadenofibrom
2. Tumori la limita malignităţii (carcinom cu slab potenţial de malignitate)
a) chistadenom
b) adenofibrom şi chistadenofibrom

Scanned with OKEN Scanner

3. Tumori maligne
   a) adenocarcinom şi chistadenocarcinom
   b) adenofibrom malign şi chistadenofibrom malign

C. Tumori endometrioide :
   1. Benigne
      a) adenom şi chistadenom
      b) adenofibrom şi chistadenofibrom
   2. La limita malignităţii (carcinoame cu slab potenţial de malignitate)
      a) adenom şi chistadenom
      b) adenofibrom şi chistadenofibrom
   3. Maligne
      a) carcinom
         — adenocarcinom
         — adenoacantom
         — adenofibrom malign şi chistadenofibrom malign
      b) sarcoamele endometrioide de tip stromal
      c) tumori mixte mezodermice (müllériene) omologe şi heterologe

D. Tumori cu celule clare (mezonefroide) :
   1. Benigne : adenofibrom
   2. La limita malignităţii (carcinom cu slab potenţial malign)
   3. Maligne (carcinom şi adenocarcinom)

E. Tumori Brenner :
   1. Benigne
   2. La limita malignităţii
   3. Maligne

F. Tumori mixte epiteliale :
   1. Benigne
   2. La limita malignităţii
   3. Maligne

G. Carcinoame nediferenţiate

H. Tumori epiteliale neclasificabile

II. TUMORI ALE MEZENCHIMULUI „CORDOANELOR SEXUALE"

A. Tumori cu celule ale granuloasei şi stromale :
   1. Tumori cu celule de granuloasă
   2. Tumori ale grupului fibro-tecal
      a) tecom
      b) fibrom
      c) neclasificabile

B. Androblastom (tumori cu celule Sertoli şi Leydig) :
   1. Tumori bine diferenţiate
      a) androblastomul tubular ; tumori cu celule Sertoli (adenomul tubular Pick)
      b) androblastom tubular cu celule lipidice ; tumora cu celule Sertoli şi lipidice (foliculomul lipidic Lecene)
      c) tumori cu celule Sertoli şi celule Leydig
      d) tumori cu celule Leydig ; tumori cu celule din hil

Scanned with OKEN Scanner

2. Cu diferențiere intermediară
3. Slab diferențiate (sarcomatoide)
4. Cu elemente heterologe

C. Ginandroblastom
D. Neclasificate

III. TUMORI CU CELULE LIPIDICE (lipoide)

IV. TUMORI ALE CELULELOR GERMINALE

A. Disgerminom
B. Tumori ale sinusului endodermic
C. Carcinomul embrionar
D. Poliembriom
E. Coriocarcinom
F. Teratoamele
1. Imature
2. Mature
a) solide
b) chistice : — chistul dermoid
— chistul dermoid cu transformare malignă
3. Monodermice și foarte specializate
a) gușa ovariană (struma ovarii)
b) carcinoid
c) gușa ovariană și carcinoid
d) altele
G. Forme mixte

V. GONADOBLASTOMUL

A. Pur
B. Asociat cu un disgerminom sau cu alte forme de tumori ale celulelor germinale

VI. TUMORI ALE ȚESUTURILOR MOI NESPECIFICE OVARULUI

VII. TUMORI NECLASIFICABILE

VIII. TUMORI SECUNDARE (metastatice)

IX. LEZIUNI PSEUDOTUMORALE

A. Luteom de sarcină
B. Hiperplazia stromei ovariene și hipertecoza
C. Edemul masiv
D. Chistul folicular solitar și chistul corpului galben
E. Chisturi foliculare multiple (ovar polichistic)
F. Foliculi chistici luteinizați multipli și/sau corpi galbeni multipli
G. Endometrioza
H. Chisturi prin incluziunea epiteliului de suprafață (chisturi germinative prin invaginare)
I. Chisturi simple

Scanned with OKEN Scanner

J. Leziuni inflamatorii
K. Chisturi paraovariene

Fără a insista asupra unei clasificări anume, am urmat o ordine de expunere și o terminologie în lumina clasificărilor histologice și funcționale astăzi larg utilizată, atît de clinicieni, cît și de patologi.

Tabelul 1

Repartiția histologică a carcinoamelor de ovar dată de diferiți autori (după Mathieu și colab., 1974)

Forma histologică	Fundația Curie	Roberts (Paris)	Burns (Houston)	Kottmeier (Stockholm)	Lansac (Lyon)
Carcinoame seroase	47 %	52 %	56 %	52 %	56
Carcinoame mucinoase	13 %	15 %	10 %	9 %	6 %
Carcinoame endometrioide	27 %	26 %	34 %	29 %	20 %
Carcinoame nediferențiate	10 %	8 %	34 %	10 %	18 %
Tumori neclasate	3 %	8 %	34 %	10 %	18 %
Număr total de cazuri	157	168	790	701	119

Din tabelul 1 reiese că formele seroase pure, seromucinoase sau serodiferențiate sînt cele mai răspîndite. Formele endometrioide sînt destul de frecvente, iar formele mucinoase sînt cele mai rare, ca și formele total nediferențiate.

Scanned with OKEN Scanner

I. TUMORI PAPILIFERE COMUNE

TUMORILE PAPILIFERE SEROASE

Tumorile papilifere seroase se caracterizează printr-o proliferare exuberantă a epiteliului germinativ însoţită de o proliferare a ţesutului conjunctiv, rezultînd vegetaţii. După caracterul proliferării epiteliale, pot fi forme benigne (chistadenom papilifer), forme maligne (chistadenocarcinom papilifer) sau forme de graniţă, între benign şi malign (chistadenom papilifer de graniţă).

Chistadenoamele papilifere şi corespondentele lor maligne cuprind grupul cel mai mare al tumorilor de ovar (Scully, 1977; Katzenstein, 1978, 1982; Richardson, 1985). Se admite că la originea lor este epiteliu germinativ multipotent, derivat din epiteliul celomic, ca orice epiteliu mülerian. Studii histologice au relevat caractere asemănătoare cu ale epiteliului trompelor, endocervical şi endometrioid, ducînd la concluzia că tumorile care au asemenea structuri sînt de origine mülerianã. Investigaţiile ultrastructurale au relevat prezenţa în aceste tumori a tipurilor celulare similare cu diferitele arii ale tractului genital feminin, ca şi asemănarea majorităţii celulelor tumorale cu celulele epiteliale germinale.

Aspectul macroscopic (tabelul 2). Tumora este formată din numeroase vegetaţii, care îi dau un aspect conopidiform. Pe secţiune, este moale, alb-rozată, cu numeroase chisturi.

În *chistadenoamele papilifere benigne*, vegetaţiile sînt mici, globuloase, netede, transparente şi pediculate.

În *fazele avansate maligne*, vegetaţiile devin papilifere, pierd transparenţa, sînt opace, cu suprafaţa rugoasă. Vegetaţiile papilare sînt abundente şi invadează ovarul care capătă un aspect de conopidă. Se găsesc multiple aderenţe la organele vecine. În multe cazuri, vegetaţiile se găsesc şi pe suprafaţa peritoneală a ovarului. Acestea se pot desprinde, grefîndu-se în altă zonă pe suprafaţa peritoneului, continuînd să proliferez. Implantele peritoneale ale papiloamelor benigne de tip seros pot involua spontan după scoaterea tumorii.

Aspectul microscopic (tabelul 2). Structura histopatologică a tumorilor din acest grup este foarte variată în funcţie de stadiul benign sau malign.

Chistadenomul papilifer benign este format din papile conjunctive vasculare acoperite de un strat de epiteliu bine diferenţiat (Pl. I,1). Celulele sînt înalte, cilindrice şi adesea au marginea liberă ciliată, asemănătoare cu celulele din trompele Falope. Între aceste celule se găsesc celule

Scanned with OKEN Scanner

mai mici, poligonale, care corespund, probabil, celulelor intercalare observate în mucoasa tubară. Citoplasma celulelor de tip seros se colorează omogen. Celulele epiteliale sînt separate de țesutul conjunctiv înconjurător printr-o membrană bazală fină. Stroma poate fi formată din țesut tînăr bogat în capilare sau din țesut hialin. În axele vilozităților se pot dezvolta calcosferite care pot da acestor zone consistența nisipului. Aceste formațiuni au fost denumite corpusculi de psamom.

Müeller (1950) a împărțit aceste tumori în staționare și proliferative : formele staționare au un epiteliu cilindric, fără atipii, stromă săracă în capilare, compactă la bază, iar în rest mixomatoasă. Papilele au un aspect uniform. Formele proliferative au numeroase papile, stroma este bogată în fibre, epiteliul de acoperire este cilindric-înalt și în multe locuri pluristratificat. Celulele epiteliale au o activitate fagocitară. Tumora poate să recidiveze și să dea metastaze limfogene.

Chistadenomul papilifer de graniță poate fi omologat cu forma proliferativă descrisă de Müeller (Pl. I,2). Celulele prezintă un grad de iregularitate nucleară intermediar între acela al chistadenoamelor și chistadenocarcinoamelor, care crește paralel cu potențialul malign. Leziunile de graniță sînt considerate de unii morfologi carcinoame cu malignitate scăzută.

Chistadenocarcinomul papilifer ia naștere frecvent prin degenerarea malignă a chistadenoamelor papilifere. În aceste tumori, creșterea numărului vilozităților este însoțită de invazia stromei înconjurătoare. Epiteliul prezintă o proliferare intensă, pluristratificată. Epiteliul este format din celule atipice, cu nuclei polimorfi, hipercromatici, și un număr mare de nucleoli. Raportul nucleocitoplasmatic este crescut. Se găsesc numeroase celule gigante multinucleate sau cu nuclei monstruoși. Figurile mitotice se găsesc destul de frecvent. În formele mai avansate lipsește secreția dinăuntrul chisturilor și vilozitățile se sudează între ele. În aceste cazuri, tumora nu mai este viloasă, ci compactă, fiind formată din plaje epiteliale străbătute de benzi conjunctivovasculare (Pl. II, 3). Prin presiune reciprocă, celulele devin poligonale. În unele cazuri are loc o invazie masivă în stromă a epiteliului neoplazic. În tumoră se găsesc numeroase celule gigante și mitoze atipice (Pl. II, 4).

Corelația dintre aspectele morfologice și malignitate. În tumorile papilifere seroase este cîteodată greu de stabilit malignitatea deoarece nu există întotdeauna corelația dintre forma histopatologică și comportamentul clinic.

În general, sînt considerate benigne acele tumori care prezintă o structură epitelială bine diferențiată, fără mitoze și fără să prezinte pierderea polarității celulare. Pierderea minimă a polarității celulare, o structură diferențiată și figuri mielinice puține indică stadiul de tumoră de graniță. Pierderea polarității, alterarea diferențierii celulare, hipercromazia nucleilor și mitoze frecvente indică malignitate. Există însă și alte criterii morfologice de malignitate și anume : 1) prezența ariilor solide în tumoră, 2) prelungiri papilare numeroase, 3) reduplicarea lumenelor chistice datorită proliferării celulare intense și a pierderii polarității celulare.

S-a observat că există o corelație strînsă între intensitatea infiltrației seroase și malignitate. În leziunile benigne, seroasa este interesată

mult mai rar ca în cele maligne. Un alt caracter morfologic care indică malignitatea este stroma tumorală desmoplazică, observată la toate tumorile seroase maligne. Ea se caracterizează printr-un țesut fibros celular dens, similar cu acela care se observă în alte localizări ale neoplasmelor epiteliale.

Determinarea gradului de malignitate este importantă pentru precizarea diagnosticului. S-a încercat gradarea malignității după aspectul histopatologic al tumorii, dimensiunea nucleilor și a reacției stromei (Barber, 1975). Luînd în considerare aspectul uniform sau neuniform al celulelor, regularitatea sau neregularitatea nucleului, raportul dintre nucleu și citoplasmă, numărul și dimensiunea nucleolilor și numărul de mitoze pe cîmpul microscopic, tumorile pot fi împărțite în trei grade histologice : 1) cel mai diferențiat, 2) cu o diferențiere medie și 3) cel mai puțin diferențiat.

Răspunsul imunologic al gazdei este un factor important pentru precizarea prognosticului. El se studiază prin examinarea limfocitelor și a plasmocitelor care infiltrează zona unde crește tumora. Un răspuns accentuat al limfocitelor și plasmocitelor este privit ca o apărare bună a organismului împotriva tumorilor.

Aspectul electronomicroscopic se modifică în funcție de starea benignă sau malignă a tumorii (Roberts, 1970 ; Gondos, 1971).

În *chistadenoamele papilifere benigne*, nucleii celulelor epiteliale sînt ovalari, cu contur regulat. Cromatina este relativ omogenă, condensată numai la periferie. În citoplasmă se găsesc mitocondrii, ribozomi, reticul endoplasmatic rugos. Aparatul Golgi este bine dezvoltat format din mici vezicule îngrămădite și cisterne dilatate (Pl. III, 5). Se observă corpusculi denși, picături de lipide și figuri mielinice. De-a lungul marginilor lumenelor se găsesc cili și microvili. Desmozomii, barele terminale și interdigitațiile celulare se găsesc în număr mare ; interdigitațiile sînt pe marginile laterale, umplînd spațiile intercelulare.

În *chistadenoamele papilifere de graniță*, unii nuclei prezintă lobulație și numeroase indentații, iar nucleolii sînt bine reliefați și, în general, au o formă regulată (Pl. III,6). Citoplasma unor celule conține din abundență picături de mucus. Celulele prezintă cili care nu se găsesc la formele net maligne. Membranele celulare adiacente prezintă interdigitații numai în unele zone.

Chistadenocarcinomul se caracterizează prin iregularitatea nucleară accentuată, ca rezultat al invaginărilor membranelor nucleare în nucleoplasmă. Prezența de șanțuri adînci și de indentații lungi conferă nucleilor o formă bizară ; în unele cazuri, nucleii par lobulați și fragmentați. Modificările maligne se reflectă și în forma nucleolilor, care devin mari, neregulați, uneori multipli. În celulele care conțin mucus se observă o înmugurire citoplasmatică, fragmentele de citoplasmă fiind proiectate în lumenul chisturilor. În porțiunea apicală a multor celule se găsesc picături de mucus cu o structură de fagure. Restul citoplasmei conține poliribozomi, benzi de reticul endoplasmic rugos, cisterne Golgi alungite și mitocondrii rotunde sau ovalare. Aranjamentul microvililor pe suprafața celulară este asemănător cu acela al cistadenoamelor, avînd bare terminale bine reliefate. Interdigitațiile celulare de-a lungul marginilor laterale sînt mai puține și mai plate decît în chistadenoame.

Scanned with OKEN Scanner

Se deosebesc cinci tipuri celulare, ceea ce îi conferă tumorii o structură eterogenă.

— Tipul celular A (Pl. IV, 7). Predomină nucleii mari, adesea foarte neregulaţi şi care conţin nucleoli hipertrofiaţi. Porii nucleari sînt proeminenţi, aparatul Golgi lamelar este abundent. Celulele conţin numeroase mitocondrii care variază ca formă, dimensiune şi structură : pot fi mari şi umflate sau pot să prezinte o îngroşare a membranelor lipoproteice, simulînd formarea mielinei. La celulele în care aparatul Golgi este foarte activ se găsesc lamele anulate. Reticulul endoplasmic, granular în genere, este foarte sărac. Se găsesc corpusculi multiveziculari ; desmozomii sînt puţini. În unele celule se găsesc structuri filamentoase asociate cu mitocondrii. Aceste structuri converg şi se ataşează de desmozomi. Constant se găseşte o membrană bazală de grosime variabilă. În formaţiunile asemănătoare cu glandele de pe suprafaţa celulelor se găsesc numeroşi microvili, care sînt proiectaţi în lumen. Ultrastructura acestui tip celular sugerează o celulă neoplazică în plină activitate proliferativă.

— Tipul celular B (Pl. IV,8) este similar cu tipul A, dar posedă, pe lîngă microvili, unul sau mai mulţi cili. Acest tip se aseamănă cu celulele din tubii Falope.

— Tipul celular C (Pl. V,9) are caracteristicile morfologice ale celulelor endometriale în faza luteinică. Materialul secretor mucopolizaharidic umple o suprafaţă mare din citoplasmă. Ocazional se văd insule de celule care se aseamănă cu celulele endometriale proliferative. În aceste celule se găsesc numeroase granule dense şi un reticul endoplasmic bine dezvoltat.

— Tipul celular D (Pl. V, 10,11) se aseamănă mult cu tipul A, cu excepţia prezenţei vacuolelor secretorii, fiind, probabil, tipul A în stadiul de activitate secretorie. În aceste celule se găsesc frecvent incluziuni înconjurate de o membrană dublă care conţine o matrice din material amorf. Aceste incluziuni pot fi formate de agenţi virali sau pot să reprezinte formarea de membrane într-un nucleu foarte activ. Incluziunile nucleare se găsesc ocazional şi în celelalte tipuri celulare, cu excepţia tipului E.

— Tipul celular E (Pl. VI, 12) este găsit adiacent la membrana bazală şi este greu să fie clasificat. Aceste celule prezintă o aliniere bazală particulară şi o morfologie stelată. Ele au un nucleu relativ mic şi o citoplasmă plină cu numeroase granule mici şi dense de diferite dimensiuni. Adesea se găsesc prelungiri citoplasmatice lungi şi fine care merg de-a lungul membranei bazale, formînd interdigitaţii cu porţiunile bazale ale altor celule.

Este posibil ca aceste cinci tipuri celulare să fie, de fapt, diferite stadii de maturitate şi de activitate secretorie ale aceleiaşi celule.

Din studiul ultrastructurii tumorilor papilifere seroase rezultă existenţa unor deosebiri între tumorile benigne, cele de graniţă şi cele maligne. Astfel, în chistadenoamele benigne, interdigitaţiile celulare complexe sînt întotdeauna prezente, în tumorile de graniţă se găsesc numai în unele zone, iar în chistadenocarcinoame se găsesc foarte rar. Aceste modificări explică scăderea adeziunii celulare în cancer.

În tumorile benigne, nucleii au contur regulat, în tumorile de graniţă apar unele neregularităţi, iar în tumorile maligne se constată prezenţa

Scanned with OKEN Scanner

de şanţuri adînci şi de interdigitaţii. De subliniat că adîncimea indentaţiilor nucleare creşte cu gradul malignităţii. Datorită acestor deosebiri structurale analiza electronomicroscopică poate fi un adjuvant preţios pentru evaluarea malignităţii tumorilor papilare seroase de ovar.

Aspectul histochimic. Studiile histochimice au evidenţiat în tumorile seroase prezenţa fosfatazei alcaline şi o activitate slabă a esterazelor nespecifice şi a ATP-azei. În unele tumori s-a găsit 5-nucleotidaza. Nu s-a observat însă existenţa unor modificări caracteristice în funcţie de starea malignă a tumorii.

Aspectul citogenetic. În tumorile vegetante maligne nu s-a găsit o alterare citogenetică specifică, ci, din contra, o variabilitate a caracterelor citogenetice.

Un studiu citogenetic făcut pe 24 de tumori papilifere seroase ne-a evidenţiat următoarele aspecte : în tumorile benigne s-au evidenţiat numai metafaze diploide normale, iar într-o tumoră de graniţă, pe lîngă metafaze normale, s-au observat şi unele metafaze cu o structură citogenetică aneuploidă (fig. 1, pl. VI, 13). Unele tumori maligne au prezentat valori cromozomiale aproape diploide (fig.2), altele, o dispersie mare a valorilor cromozomiale, cu metafaze heteroploide (fig.3, pl.VII,14), iar altele o distribuţie cromozomială largă, predominînd metafazele heteroploide (fig.4, pl. VII, 15).

Culturi de ţesuturi. Carcinoamele de ovar se explantează bine *in vitro* dar, în general, nu rezistă în decursul pasajelor, încît nu s-au putut obţine prea multe linii celulare (Yamada, 1974 ; Disaia, 1975 ; Freedman, 1978 ; Woods, 1979 ; Sinna, 1979). Pentru prelungirea duratei creşterii acestor culturi s-a folosit, uneori cu succes, monostratul iradiat de macrofage xenogenice (Welander, 1982). Liniile celulare s-au folosit pentru studii citogenetice (Biedler, 1975 ; Freedman, 1978 ; Woods, 1979), imunologice (Pattillo, 1979), investigaţii experimentale ale acţiunii hormonilor asupra celulelor tumorilor ovariene (Simon, 1979, 1983), clonarea celulelor în agar (Hamburger, 1978) sau heterografarea lor la şoarecii nuzi pentru stabilirea gradului de malignitate al tumorilor (Fogh, 1977). Însă, extrapolarea rezultatelor la tumorile *in vivo* nu se poate face decît cu rezervă căci, fenomenul dediferenţierii care survine în decursul cultivării îndelungate modifică structura citogenetică, precum şi celelalte proprietăţi ale celulelor.

Spre deosebire de liniile celulare, culturile primare păstrează specificul ţesutului de origine, formînd uneori chiar structuri specifice acestui ţesut. Datorită acestor proprietăţi, folosirea lor pentru diferite investigaţii ale celulelor tumorale este mult mai utilă (Zaharia, 1974, 1975 ; Ioachim, 1974).

Prin cultivarea *in vitro* a tumorilor vegetante de ovar (Fadei şi Nachtigal, 1963 ; Moraru şi Fadei, 1973 ; Fadei şi Moraru, 1979), am relevat existenţa unor deosebiri semnificative între creşterea tumorilor vegetante benigne, maligne şi de graniţă, după cum urmează :

Chistadenomul papilifer prezintă din primele zile de cultivare *in vitro* o creştere în monostrat de celule alungite, aranjate în vîrtejuri, cu nuclei ovalari, uniformi şi 1-2 nucleoli (Pl. VIII, 16). Citogenetic, aceste culturi au o structură diploidă normală.

Scanned with OKEN Scanner

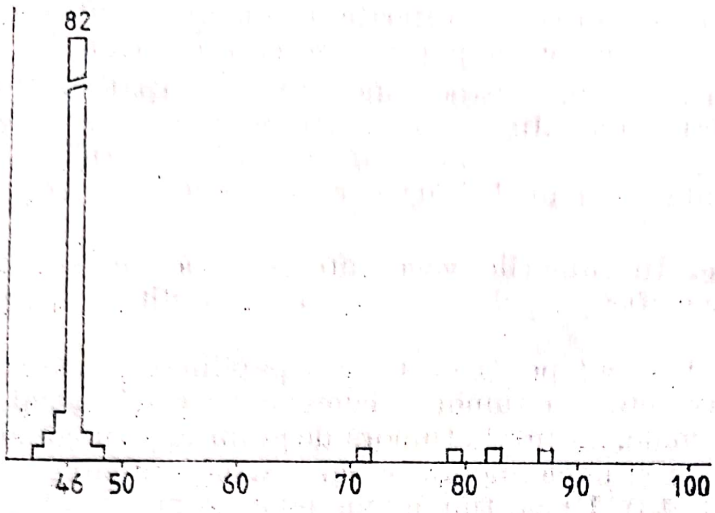


Fig. 1. — Histograma distribuției numărului cromozomial într-un chistadenom papilifer seros de graniță.

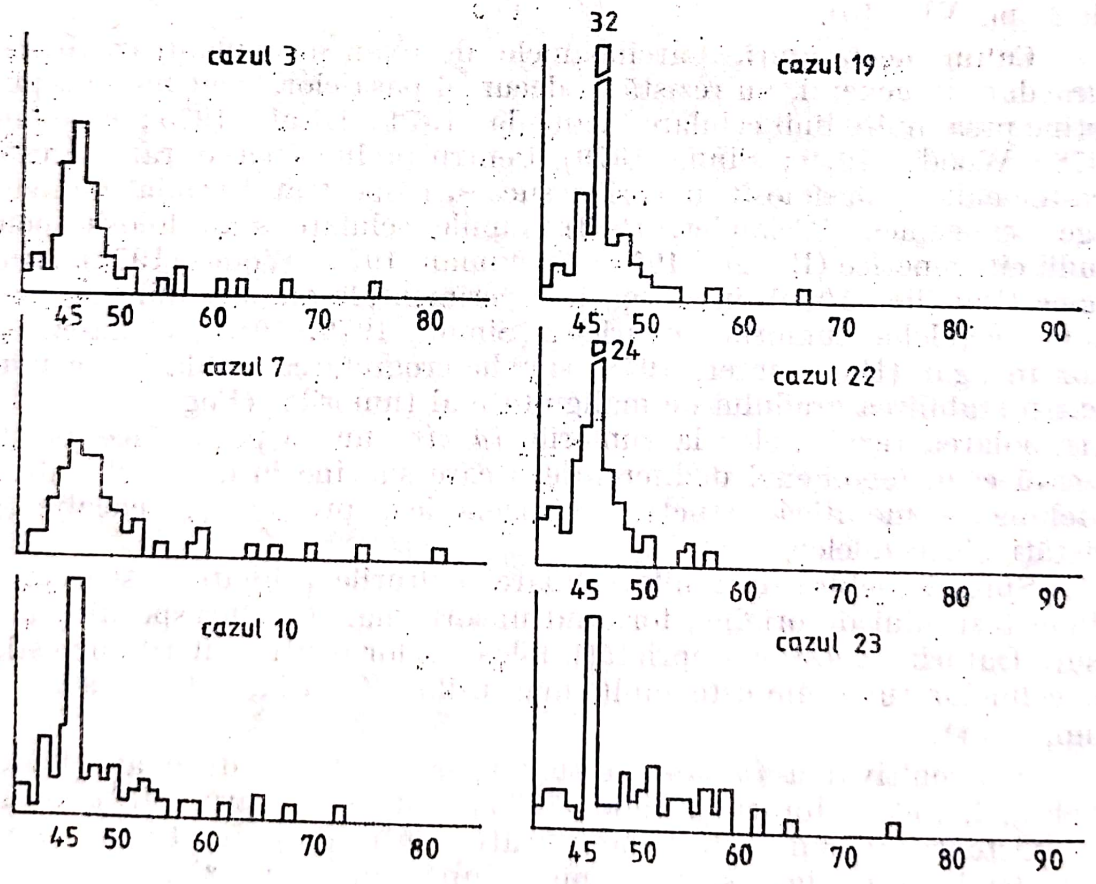


Fig. 2. — Histogramele distribuției numărului cromozomial în șase chistadenoame papilifere malignizate, formă diferențiată.

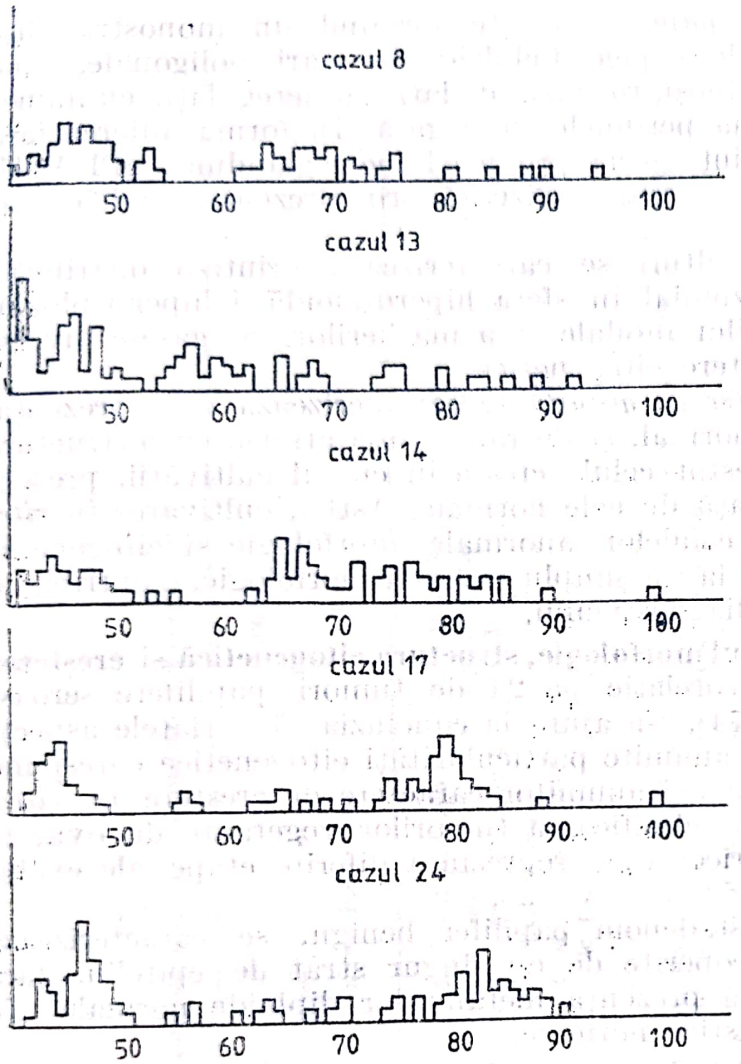


Fig. 3. — Histogramele distribuției numărului cromozomial în cinci chistadenocarcinoame papilifere seroase, formă mai puțin diferențiată.

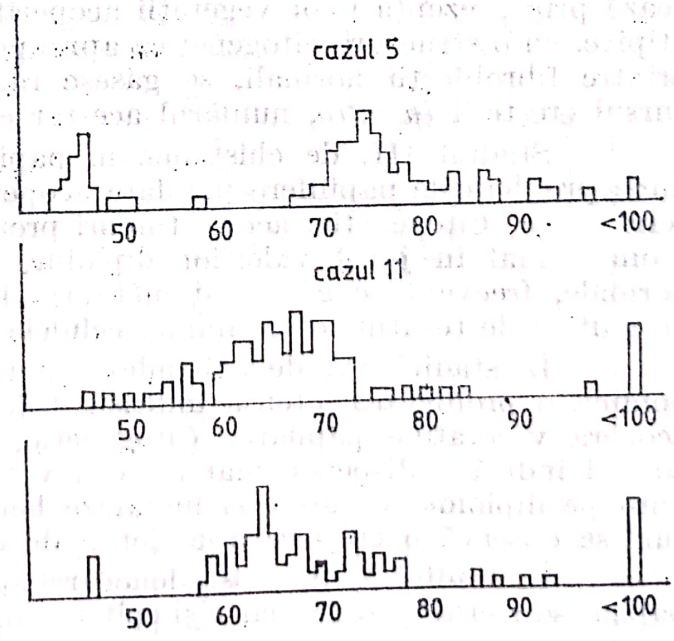


Fig. 4. — Histogramele distribuției numărului cromozomial în patru chistadenocarcinoame papilifere seroase, formă nediferențiată.

Chistadenocarcinomul papilifer creşte formînd un monostrat discontinuu de celule epiteliale atipice. Celulele sînt mari, poligonale, bine delimitate, cu nuclei voluminoşi, rotunzi, ovalari sau neregulaţi, cu numeroşi nucleoli şi o cromatină perinucleară bogată. În forma diferenţiată se observă, pe alocuri, tendinţa de a reproduce lumene glandulare (Pl. VIII, 17); formele nediferenţiate se caracterizează prin prezenţa celulelor gigante (Pl. IX, 18,19).

Citogenetic, aceste culturi se caracterizează printr-o distribuţie largă a numărului cromozomial în sfera hiperdiploidă şi hipertriploidă. Se relevă varietatea valorilor modale şi a markerilor. Se găsesc diverse metafaze cu diferite caractere citogenetice.

Chistadenomul papilifer de graniţă se caracterizează prin prezenţa, pe lîngă celule cu aspect normal, şi de rare celule atipice cu o structură heteroploidă. Numărul acestor celule creşte în cursul cultivării, prezentînd un avantaj selectiv faţă de cele normale. Astfel, cultivarea *in vitro* poate să releve prezenţa celulelor anormale morfologic şi citogenetic, care pot trece neobservate la un simplu examen morfologic, contribuind prin aceasta la stabilirea diagnosticului.

Corelaţia dintre aspectul morfologic, structura citogenetică şi creşterea *in vitro*. Făcînd această corelaţie pe 24 de tumori papilifere seroase (Moraru şi Fadei, 1973, 1974), s-a ajuns la concluzia că variatele aspecte nu sînt întîmplătoare şi că anumite particularităţi citogenetice corespund anumitor aspecte morfologice şi anumitor caractere de creştere *in vitro*. Aceste constatări au permis clasificarea tumorilor vegetante de ovar în cinci stadii morfocitogenetice, care reprezintă diferite etape ale evoluţiei tumorale :

— Stadiul I, de chistadenom papilifer benign, se caracterizează prin vegetaţii papilifere acoperite de un singur strat de epiteliu, fără atipii; citogenetic se relevă prezenţa metafazelor diploide normale. *In vitro* cresc celulele fibroblastice normale.

— Stadiul II, de chistadenom papilifer de graniţă, se caracterizează prin prezenţa unor vegetaţii acoperite de un epiteliu cu rare celule atipice, cu o structură citogenetică aproape diploidă. În cultura de ţesut, printre fibroblaştii normali, se găsesc rare celule tumorale atipice. În cursul creşterii *in vitro*, numărul acestor celule creşte.

— Stadiul III, de chistadenom papilifer bine diferenţiat, predomină proliferările papilifero-papilare acoperite de un singur strat de epiteliu atipic. Citogenetic, aceste tumori prezintă o distribuţie a numărului cromozomial în jurul valorilor diploide. Pe lîngă metafazele diploide normale, frecvent se găsesc şi metafaze hipodiploide sau hiperdiploide. În culturi de ţesuturi cresc numai celulele tumorale.

— În stadiul IV, de chistadenocarcinom moderat diferenţiat, predomină o proliferare intensă multistratificată a epiteliului malign, care acoperă vegetaţiile papilare. Citogenetic, distribuţia numărului cromozomial indică o dispersie mai mare a valorilor, iar pe lîngă metafazele aproape diploide se găsesc şi metafaze heteroploide. În culturi de ţesuturi se observă o creştere abundentă de celule tumorale.

— În stadiul V, de chistadenocarcinom nediferenţiat, aranjamentul papilar se pierde în mare parte şi epiteliul malign invadează masiv stroma.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 2

Comparații între caracterele tumorilor papilifere seroase de ovar

Denumirea tumorii	Aspectul macroscopic	Aspectul microscopic		Evoluția clinică
		Forma histopatologică	Tipul celular	
Chistadenom papilifer seros benign	Tumoră vegetantă, vegetații mici, globuloase, transparente, pediculate	Papile conjunctivo-vasculare bordate de un singur strat de epiteliu, bine diferențiat, dispus pe o bazală fină, corpusculi de psamom	Celule înalte, cilindrice, cu margine liberă cilindrică	Benignă
Chistadenom papilifer seros de graniță	Aspect asemănător cu chistadenomul papilifer benign	Papile conjunctivo-vasculare bordate de un singur strat de epiteliu, pe alocuri cu atipii celulare	Un grad de neregularitate nucleară	Potențial malignă
Chistadenocarcinom	Tumoră vegetantă, cu vegetații papilare, opace, rugoase, abundente; ovarul ia aspect de conopidă; aderențe la organele vecine, vegetații peritoneale	Proliferare intensă, pluristratificată, a epiteliului; infiltrația lui în stromă	Celule epiteliale, atipice, cu nuclei polimorfi, hipercromatici, numeroși nucleoli, numeroase celule gigante, frecvente mitoze	Malignă

Scanned with OKEN Scanner

Se observă un număr mare de celule gigante, distribuţia numărului cromozomial este largă şi predomină metafazele heteroploide. Se găsesc frecvent cromozomi markeri metacentrici, submetacentrici sau telocentrici lungi ; În unele cazuri, cromozomii markeri sînt prezenţi în 80—90% din metafaze. Celulele tumorale au o creştere abundentă *in vitro*.

Determinarea stadiului morfocitogenetic prezintă o deosebită importanţă pentru prognosticul evoluţiei ulterioare a bolii.

Mai recent, aplicîndu-se tehnica anticorpilor monoclonali în culturi de chistadenocarcinom de ovar, s-a relevat prezenţa unui antigen asociat tumorii (Bhattacharya, 1979 ; Davson, 1980 ; Kabawat, 1983 ; Benson 1983 ; Masuho, 1984 ; Tagliabue, 1985 ; Poels, 1986). Faptul că acest antigen lipseşte în culturi de chistadenoame şi este în cantitate redusă în culturile tumorilor de graniţă, îi conferă valoarea de marker (Bast, 1983, 1984). Din păcate însă, tehnica este foarte laborioasă şi nu poate fi efectuată decît în laboratoarele special utilate în acest scop.

Heterotransplantarea. Prin heterotransplantarea unui chistadenocarcinom papilifer de ovar, intens invaziv, în punga hamsterilor cortizonizaţi s-au obţinut tumori transplantabile din care s-a făcut linia celulară Deac-9 folosită pentru diverse experimentări.

Din experienţele noastre de heterotransplantare la hamsteri a tumorilor papilifere seroase de ovar au rezultat următoarele : chistadenoamele papilifere seroase şi cele de graniţă nu sînt transplantabile la hamsteri, nici chiar la cei cortizonizaţi. Transplantabilitatea în chistadenocarcinoame creşte în funcţie de stadiul lor evolutiv, fiind maximă în ultimul stadiu cînd tumorile sînt transplantabile şi la hamsterii necortizonizaţi, şi au o creştere rapidă pe animal.

Pentru studierea receptorilor gonadotropinici (Kammerman, 1977) s-a făcut inducerea carcinoamelor ovariene la şoarece.

EXSUDATELE PLEUROPERITONEALE METASTATICE

Tumorile papilifere de ovar sînt însoţite frecvent de exsudate pleuroperitoneale. Mecanismul de formare al acestor exsudate nu este bine lămurit. Se presupune că ar putea fi, pe de o parte, o producţie crescută de lichid de către suprafeţele peritoneale necanceroase, iar, pe de altă parte, blocarea scurgerii din cavitatea peritoneală, limfaticele fiind de obicei obstruate de tumoră (Hirabayashi, 1970).

Aspectul microscopic. Din studiul exsudatelor tumorilor de ovar rezultă existenţa unei mari variabilităţi a formelor celulare. După aspectul celulelor, aceste tumori se pot împărţi în trei categorii :

1) Celulele tumorale se găsesc în grupări mici şi se caracterizează printr-o structură destul de uniformă, sînt rotunde, cu dimensiuni variind puţin, cromatina nucleară este fin granulară şi repartizată uniform, nucleolii sînt mici, iar citoplasma este palid bazofilă. Printre grupurile de celule se găsesc răspîndite celule mezoteliale, care se dispun în plaje, au nuclei măriţi, citoplasmă bazofilă şi se divid mitotic, ceea ce arată că în seroase se produc modificări reactive.

Scanned with OKEN Scanner

2) Pe frotiuri se găsesc grămezi de celule tumorale, evocînd adesea structurile papilare desprinse din tumoră. Celulele aderă strîns unele de altele, au dimensiuni nu prea mari, forme rotunde sau ovale, nucleul ocupă o mare parte din celulă, se colorează intens, conţine o cromatină densă, omogenă, iar citoplasma este săracă, bazofilă. Printre aceste celule se mai găsesc celule balonate, intens vacuolizate, în inel cu pecete şi structuri globulare ai căror pereţi sînt formaţi dintr-un număr mare de celule, cu o cavitate plină de lichid, constituind microchisturi la mijloc. Uneori se observă un polimorfism celular mai accentuat. La periferia grupărilor, celulele tumorale se dispun mai puţin dens, nucleii se colorează mai palid şi capătă un contur neregulat; se întîlnesc şi celule gigante, uni- şi multinucleate; frecvent se observă mitoze şi un număr mare de celule vacuolizate.

3) Această categorie se caracterizează printr-un polimorfism celular accentuat. Pe frotiuri se găseşte un număr mare de celule voluminoase, atipice sau gigante, uni- sau multinucleate. Unii nuclei sînt hipercromatici şi conţin o cromatină grosolană dispusă în grunji sau în reţea. Se găsesc vacuole şi numeroşi nucleoli hipertrofiaţi. Adesea, cromatina aceluiaşi nucleu este neuniform repartizată şi neuniform colorată. În unele celule, citoplasma este săracă şi bazofilă, în altele bogată şi oxifilă. Se observă un număr mare de mitoze şi celule degenerate. Celulele sînt dispuse izolat sau în ciorchine cu o structură glandulară.

Aceste trei categorii reprezintă, probabil, diferite grade de diferenţiere ale tumorii primare.

Aspectul electronomicroscopic. Celulele tumorale din exsudatele metastatice ale carcinoamelor de ovar studiate la microscopul electronic (Murad, 1973; Domagala, 1975) prezintă nuclei neregulaţi, cu nucleoli mari, citoplasmă abundentă şi bogată în organite, numeroşi ribozomi şi polizomi, un aparat Golgi bine dezvoltat.

Examenul unei grămezi de celule tumorale la microscopul electronic de transmisie (MET) arată că celulele stratului periferic sînt strîns legate prin joncţiuni, întreg grupul avînd o formă mai mult sau mai puţin ovală. Uneori, între celulele adiacente se găsesc indentaţii adînci. Suprafaţa externă a celulelor este acoperită de numeroşi microvili, care proemină la diferite distanţe unii de alţii. Aceştia au un aspect neregulat, sînt de diferite lungimi şi grosimi (unii sînt lungi şi se întind în diferite direcţii, unindu-se cu microvilii vecini). Celulele din centrul grămezilor au pe suprafaţa lor prelungiri citoplasmatice fine, care se unesc cu prelungirile similare ale celulelor vecine (Pl. X, 20, 21).

Aceste exsudate prezintă două caracteristici importante pentru diagnosticul de malignitate : 1) celulele canceroase sînt acoperite cu numeroşi microvili, pe cînd celulele normale nu, 2) celulele canceroase sînt aranjate în grămezi asemănătoare cu morula.

Aspectul citogenetic. Studiul celulelor din exsudate constituie mijlocul cel mai accesibil de investigare citogenetică, permiţînd punerea diagnosticului de tumoră ovariană malignă (Goodlin, 1963; Jackson, 1967; Benedict, 1972; Lipova, 1972). Majoritatea datelor din literatură referitoare la numărul şi morfologia cromozomilor în carcinoamele vegetante de ovar au fost obţinute prin investigarea cariologică a celulelor din exsu-

Scanned with OKEN Scanner

date. Prin studii comparative s-a demonstrat existența unor asemănări accentuate între structura genetică a tumorii primare solide cu a celulelor tumorale din exsudatele pleuroperitoneale metastatice, cu toate că numărul și morfologia cromozomilor nu au fost întotdeauna identice (Ishihara, 1963 ; Slot, 1967). Aceste investigații rămîn foarte utile pentru diagnostic și pentru urmărirea evoluției procesului neoplazic.

Investigînd lichidele de ascită metastatice, am relevat (Fadei și colab. 1977) existența unor corelații între evoluția clinică a tumorii și structura citogenetică a lichidelor metastatice : o evoluție gravă, rapid letală, fiind însoțită de o dispersie cromozomială largă, cu numeroase metafaze multiploide. Astfel, efectuarea analizei citogenetice a celulelor din exsudate permite determinarea stadiului evolutiv al tumorii, ceea ce este important pentru prognosticul evoluției ulterioare a bolii (Pl.XI, 22).

Am constatat corelația dintre structura citogenetică a tumorii și răspunsul său la chimioimunoterapie, tumorile cu o structură citogenetică aproape diploidă fiind, în majoritatea cazurilor, sensibile la tratament, pe cînd tumorile cu o structură heteroploidă sînt rezistente la tratament. Astfel, efectuarea analizei citogenetice a exsudatului permite să se prevadă șansele de reușită ale tratamentului. Efectul favorabil al chimioimunoterapiei se reflectă în citologia exsudatelor pleuroperitoneale prin creșterea numărului celulelor diploide normale, indicînd o accentuare a reactivității organismului-gazdă, cu o proliferare mai abundentă a celulelor normale (Fadei și colab., 1979).

Culturi de țesuturi. Cultivînd *in vitro* diferite exsudate tumorale metastatice (Fadei și colab., 1976), am constatat că explantabilitatea celulelor tumorale din acestea poate să constituie un criteriu de apreciere a gradului de malignitate a tumorii (Pl. XI, 23). Astfel, în neoplaziile cu o evoluție mai lentă, celulele tumorale prezintă o creștere săracă sau nu se explantează deloc, pe cînd în neoplaziile cu un înalt grad de malignitate, celulele tumorale din exsudatele pleuroperitoneale sînt foarte bine explantabile *in vitro*. Ele cresc repede și au un timp de dublare a populației celulare scurt (12—24 de ore). Celulele tumorale cresc formînd insule sau plaje discontinui, cu goluri în care se observă frecvent celule gigante multinucleate, care capătă, uneori, un aspect sincițial. După diferitele caractere de creștere pe care le prezintă celulele tumorale, culturile se pot grupa în trei grupuri :

— Grupul 1. Creștere activă cu formare de membrane epiteliale, în care celulele aderă strîns unele de altele, sînt etalate pe substrat, au o formă ovală, poligonală sau alungită, dînd naștere la aspecte de vîrtejuri. Nucleii se caracterizează prin monomorfism, dimensiuni nu prea mari, cromatină omogenă palid colorată, nucleoli fini. Citoplasma este abundentă, uneori microvacuolată. Zonele de creștere ale epiteliului sînt multicentrice și se găsesc etalate printre elementele fibroblastice.

— Grupul 2. Creștere activă cu formare de membrane epiteliale, întinse. Celulele au formă poligonală, ovală sau alungită, bipolară. Nucleii au unul sau mai mulți nucleoli. Citoplasma este omogenă, bazofilă, uneori vacuolizată. La analiza histopatologică a bolnavilor din acest grup s-au găsit chistadenoame papilifere malignizate.

— Grupul 3. Membranele epiteliale nu ajung la dimensiuni mari, celulele tumorale nu aderă strîns unele de altele, și apar goluri. Celulele

Scanned with OKEN Scanner

se caracterizează printr-un polimorfism accentuat, variind mult ca dimensiune, formă, intensitatea coloraţiei nucleilor şi a citoplasmei. În citoplasma multor celule se găsesc vacuole. Se găseşte un număr mare de mitoze, dintre care unele sînt atipice (Pl. XII, 24). Histopatologic, aceste tumori sînt carcinoame anaplazice derivate din chistadenocarcinoamele papilare.

Caracterul de creştere al celulelor tumorale reflectă gradul de diferenţiere al tumorii primare. Celulele din grupul 1, fiind dintr-o tumoră înalt diferenţiată, produc şi în cultură aspecte diferenţiate. Cele din grupul 3 nu mai au aspectele diferenţiate, celulele sînt atipice, cu membranele întrerupte, tumora solidă fiind un carcinom anaplazic. Grupul 2 este probabil grup de trecere, de la forma înalt diferenţiată la forma anaplazică.

Existenţa corelaţiei între chimioimunoterapie şi explantabilitate *in vitro* a fost demonstrată (Fadei şi colab., 1979). La bolnavii care reacţionează favorabil la tratament, culturile de ascită metastatică prezintă, pe de o parte, o proliferare accentuată a celulelor normale, de reacţie, ale gazdei, pe de altă parte, degenerarea şi dispariţia celulelor tumorale din cultură. Exsudatele bolnavilor rezistenţi la tratament prezintă o creştere abundentă de celule tumorale în cultură, iar proliferarea celulelor normale lipseşte. Prin urmare, cultivarea *in vitro* a celulelor din lichidele ascitice, metastaze ale tumorilor vegetante de ovar, aduce un aport important pentru cunoaşterea gradului de malignitate al tumorii, deosebit de util pentru prognostic şi elaborarea tratamentului chimioimun.

Studiile imunohistologice au relevat prezenţa în celulele maligne din exsudate a antigenelor asociate tumorii, cantitatea lor variind direct proporţional cu gradul de malignitate (Dorsett, 1975 ; Epenetos, 1982 ; Kutteh, 1984, 1986 ; Johnston, 1985).

TUMORILE PAPILIFERE MUCINOASE

Tumorile papilifere mucinoase de ovar se întîlnesc mai rar decît cele seroase, după unele statistici în proporţie de 20% dintre toate tumorile de ovar (Symmers, 1978). Ele pot fi benigne, maligne sau de graniţă dintre benign şi malign (potenţial maligne sau semimaligne) (Weiss, 1969 ; Chen, 1970 ; Hart, 1973 ; Serov, 1973 ; Scully, 1979).

Histogeneza tumorilor mucinoase este controversată din cauza coexistenţei frecvente a elementelor mezodermale şi endodermale în aceeaşi tumoră. În general se crede că majoritatea chistadenoamelor mucinoase de ovar derivă prin metaplazie din chisturi dermoide celomice epiteliale incluzionale. Deoarece, unele tumori mucinoase conţin celule argentafine, s-a emis ipoteza originii lor teratomatoase. În sprijinul ei se aduc ca argumente prezenţa, în unele cazuri, a epiteliului intestinal, cu o structură complexă, avînd celule în paner şi celule argentafine, şi coexistenţa frecventă a acestor tumori cu teratoamele chistice benigne şi tumorile Brenner.

Aspectul macroscopic (tabelul 3). În chistadenomul mucinos benign, parenchimul ovarian este înlocuit de chisturi de diferite dimensiuni. Tumorile pot fi multi- sau uniloculare. Suprafaţa externă a ovarului este netedă

Scanned with OKEN Scanner

şi neafectată de neoplasm. Chisturile au, în general, pereţii netezi, deşi la unii se găsesc în lumen structuri papilare.

Chistadenomul mucinos de graniţă se aseamănă în multe privinţe cu cel benign. Parenchimul ovarian este chistic, suprafaţa ovarului, în general, este netedă, doar la unele forme de tumori este rugoasă şi aderentă. În chisturi se găseşte un număr mare de structuri papilifere, arii solide şi noduli duri, precum şi focare de hemoragie şi necroză.

Aspectul macroscopic al *chistadenocarcinomului mucinos* este asemănător cu al tumorilor de graniţă. Predomină tumorile multiloculare. Prezenţa de arii solide şi noduli duri este mai frecventă decît în tumorile de graniţă, dar aceste caractere nu sînt suficiente pentru diagnosticul de malignitate. În interiorul chisturilor şi pe suprafaţa ovarului se găsesc numeroase structuri papilifere.

Aspectul microscopic (tabelul 3). Chistadenomul mucinos benign este format din chisturi mărginite de un singur strat de epiteliu mucipos, bine diferenţiat. Lipsesc atipiile nucleare, nu se observă stratificarea celulară şi nici invazie stromală. Această tumoră nu pune probleme de diagnostic (Pl. XII, 25).

Chistadenomul mucinos de graniţă prezintă o varietate de aspecte microscopice. În general se aseamănă cu polipii hiperplazici şi adenomatoşi ai colonului (Pl. XIII, 26). Epiteliul are prelungiri papilifere cu o arborizaţie bogată în lumenul chisturilor. Caracteristice sînt chisturile secundare şi prelungirile papilifere scurte. Unele tumori prezintă numeroase proiecţii epiteliale fine sprijinite de prelungiri delicate de ţesut, conjunctiv. Papilele mai mari, cu un suport fibrovascular bine dezvoltat, sînt mai rare. În locul monostratului de celule mucinoase bine diferenţiate, chisturile sînt mărginite de un epiteliu atipic, bi- sau tristratificat. Această proliferare a celulelor este asociată de obicei de prelungiri papilifere, dar s-a găsit şi în chisturile lipsite de papile. Frecvent se observă exfolierea celulelor epiteliale împreună cu resturi mucinoase.

Ariile de malignitate de graniţă se aseamănă mult cu carcinomul *in situ* de colon. Epiteliul din aceste glande este format din celule înalte cilindrice de tip intestinal intermediar dispuse stratificat cu pierderea polarităţii. Nu se găsesc celule în paner. În diferite arii sînt variaţii considerabile în cantitatea mucinei intracitoplasmatice şi în poziţia nucleilor. Nucleii prezintă atipii moderate caracterizate printr-o dimensiune crescută, contur neregulat, nucleoli măriţi şi hipercromazie. Aspectele mitotice sînt frecvente. Pentru aceste tumori este caracteristică absenţa invaziei stromale. Glandele sînt separate întotdeauna de stromă.

În *chistadenocarcinomul mucinos*, invazia stromală este caracterul de malignitate cel mai sigur. Tumora este formată din cordoane celulare neregulate sau cuiburi de celule împrăştiate la întîmplare în stroma ovariană.

În absenţa invaziei stromale, diagnosticul este sugerat de prezenţa unui epiteliu multistratificat format din celule atipice; adesea se pot găsi şi papile formate numai din celule epiteliale, fără suport de ţesut conjunctiv. Celulele prezintă atipie nucleară mult mai marcată decît în tumorile de graniţă, gradul atipiei fiind, în general, paralel cu gradul de stratificare a celulelor. Caracteristic acestor tumori este diminuarea mucinei intracitoplasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvent, neoplasmele mucinoase prezintă diverse zone cu diferite diferenţieri. De aceea, pentru un diagnostic corect se impun practicarea de secţiuni multiple, în special în zonele solide.

Tumorile ovariene mucinoase sînt însoţite frecvent de diseminare peritoneală, deşi histologic au o structură benignă, predominînd însă plajele largi de mucină acelulară care disecă stroma ovariană. Acest tip de tumoră poate fi o formă specială de tumoră ovariană mucinoasă de graniţă.

Stroma tumorilor variază de la tipul mixoid la tipul dens acelular, cu ţesut conjunctiv hialin. La unele tumori benigne şi la toate tumorile mucinoase maligne s-a constatat o stromă desmoplasică caracterizată printr-un ţesut fibros, acelular, dens.

Chistadenocarcinoamele mucinoase pot fi împărţite în carcinoame bine diferenţiate, moderat diferenţiate şi slab diferenţiate.

Carcinomul bine diferenţiat conţine celule de tip intestinal, mature sau imature, celule argentafine şi celule în paner. Nu s-au găsit celule endocervicale. Epiteliul are un aspect stratificat şi multe arii sînt identice histologic cu cele găsite în carcinomul diferenţiat de colon. În aceste arii, celulele stratificate se aseamănă cu celulele de colon imature, cilindrice, înalte, iar celulele intermediare şi celulele în paner sînt rare. Aceste carcinoame se deosebesc de tumorile de graniţă printr-o complexitate mai mare a proliferărilor papilare, un grad mai mare de polimorfism celular şi prezenţa invaziei stromale (Pl. XIII, 27).

Carcinomul moderat diferenţiat se caracterizează printr-o proliferare de celule anaplazice, formînd structuri solide şi complexe de glande (Pl. XIV, 28). Rar se găsesc celule mature în paner. Leziunile se aseamănă mult cu cele din carcinoamele de colon moderat diferenţiate. Coloraţia pentru mucină relevă prezenţa, în proliferările glandulare, a celulelor în paner, dintre care multe sînt imature şi cu mici picături de mucină, atipice. Rar se găsesc celule argentafine.

Carcinomul slab diferenţiat este format din plaje solide de celule anaplazice (Pl. XIV, 29), cu nuclei mari şi numeroşi nucleoli voluminoşi. Coloraţiile histochimice pentru mucină sînt pozitive numai în unele arii. Ocazional se găsesc celule în inel cu pecete. Nu se găsesc celule argentafine şi nici celule endocervicale.

În unele cazuri, în care mucina se produce în cantitate foarte redusă, tumora capătă aspectul de adenocarcinom nespecific, caracterul mucinos putînd fi identificat numai după porţiunile mai diferenţiate din tumoră care au păstrat acest caracter.

Diseminarea. Tumorile mucinoase maligne prezintă adeseori diseminare peritoneală. În tumorile cu aspect histopatologic benign, diseminarea peritonală s-a observat numai în acele cazuri care au fost, probabil, tumori de graniţă.

Aspectul histochimic. Reacţiile histochimice pentru mucină cu mucicarmim, azur A, albastru alcian, acid periodic Schiff diferenţiază tumorile seroase de cele mucinoase, fiind pozitive la cele mucinoase.

Reacţia cu acid periodic Schiff diferenţiază leziunile benigne de cele maligne (Zilliacus, 1951 a, b) : în formele maligne, în celule se găsesc granule şi globule mai mari de material reactiv, pe cînd în formele be-

Scanned with OKEN Scanner

nigne, reacţia celulară este uniformă în întreaga citoplasmă. În carcinoamele cu malignitate joasă sau în tumorile mucinoase de graniţă, reacţia este frecvent similară cu aceea a tumorilor benigne.

Aspectul electronomicroscopic. Studiind ultrastructura unui chistom ovarian pseudomucinos, Overbeck (1967) demonstrează că procesul secretor al celulelor tumorale se aseamănă cu acela al celulelor mucigene din alte organe. Fenoglio (1975, 1976), investigînd tumorile cu ajutorul microscopiei electronice de baleiaj (MEB) şi al microscopiei electronice de transmisie (MET), a relevat următoarele : în chistadenoamele benigne predomină celulele mucinoase de tip endocervical, dar se găsesc şi celule mucinoase de tip intestinal. Se relevă diferite grade de diferenţiere a celulelor prin variaţia distribuţiei produşilor secretori în celulă. Astfel, celulele mai mature prezintă numeroase granule secretorii care comprimă majoritatea organitelor celulare. Celulele mai puţin mature conţin mai puţine granule secretorii. Corpii fibrilogranulari, care se pare că reprezintă o formă fibrilară particulară de înmagazinare a mucinei, se găsesc în strînsă asociaţie cu granulele secretorii şi cu aparatul Golgi. Celulele epiteliale din adenoame se deosebesc de cele din endocervixul normal prin absenţa celulelor ciliate în adenoame, probabil datorită imaturităţii funcţionale a epiteliului neoplazic.

În *chistadenoamele de graniţă* (în ariile benigne), prelungirile papilare ale epiteliului sînt bordate de celule epiteliale mucinoase de tip endocervical şi intestinal, ca şi de celule producătoare de mucină cu microvili. Se găsesc, de asemenea, celule în paner şi celule argentafine.

Ariile cu carcinom *in situ* sînt formate exclusiv din celule imature de tip intestinal caracterizate prin numeroase mitocondrii supranucleare, zone Golgi întinse şi reticul endoplasmic granular. Aceste celule au interdigitaţii moderate şi microvili lungi acoperiţi de un glicocalix gros. Aria situată imediat sub suprafaţa apicală este lipsită de organite celulare, avînd prelungiri microfilamentoase. Spaţiile intercelulare sînt dilatate spre marginile bazale ale celulei, iar marginile apicale sînt închise cu desmozomi şi complexe joncţionale solide.

Chistadenocarcinoamele mucinoase sînt formate exclusiv din epiteliu de tip intestinal dispus în mai multe straturi decît în tumorile de graniţă. Majoritatea celulelor au microvili. Este caracteristică absenţa celulelor mucinoase de tip endocervical. Explicaţia ar putea fi că epiteliul intestinal este de tip imatur şi se malignizează mai uşor, pe cînd epiteliul endocervical este matur şi se malignizează mai rar.

În *carcinoamele bine diferenţiate*, spre deosebire de tumorile de graniţă, celulele nu sînt uniform pentagonale şi au dimensiuni variabile. Celulele imature îşi menţin, în unele focare, polaritatea, cea mai mare parte a secreţiilor mucinoase datorîndu-se picăturilor apicale din celulele în paner imature. Marginile laterale ale celulelor sînt complexe, cu interdigitaţii întinse şi cu spaţii intercelulare adesea dilatate. Nucleii sînt alungiţi, cu rare invaginări citoplasmatice. Celulele sînt acoperite de microvili scurţi şi neregulaţi ; celule ciliate se găsesc foarte rar.

Carcinoamele moderat diferenţiate sînt formate, aproape în exclusivitate, din celule imature care nu mai au o formă cilindrică, ci rotundă. Sînt aranjate multistratificat, în dezordine, cu pierderea polarităţii. Singurul tip de celule mature sînt cele argentafine.

Scanned with OKEN Scanner

Carcinoamele slab diferențiate sînt formate din celule imature, de tip intermediar dispuse în plaje întinse, cu o stromă conjunctivă săracă, organizarea lor fiind haotică. Au diferite forme și dimensiuni și un raport nucleocitoplasmatic crescut. Nucleii sînt măriți, cu o formă neregulată și numeroase invaginări citoplasmatice. Se găsesc acumulări mari de glicogen, autofagozomi, picături lipidice și figuri mielinice; picăturile de mucină sînt rare sau absente. Nu se găsesc lumene glandulare.

Absența celulelor mucinoase de tip endocervical în tumorile maligne și prezența lor în tumorile de graniță și în cele benigne constituie un indiciu important pentru diagnosticul malignității. În acest caz, examenul la microscopul electronic ar putea să fie de un real ajutor.

Aspectul citogenetic. În *chistadenoamele mucinoase benigne* se găsesc foarte rar figuri mitotice. Metafazele sînt diploide normale.

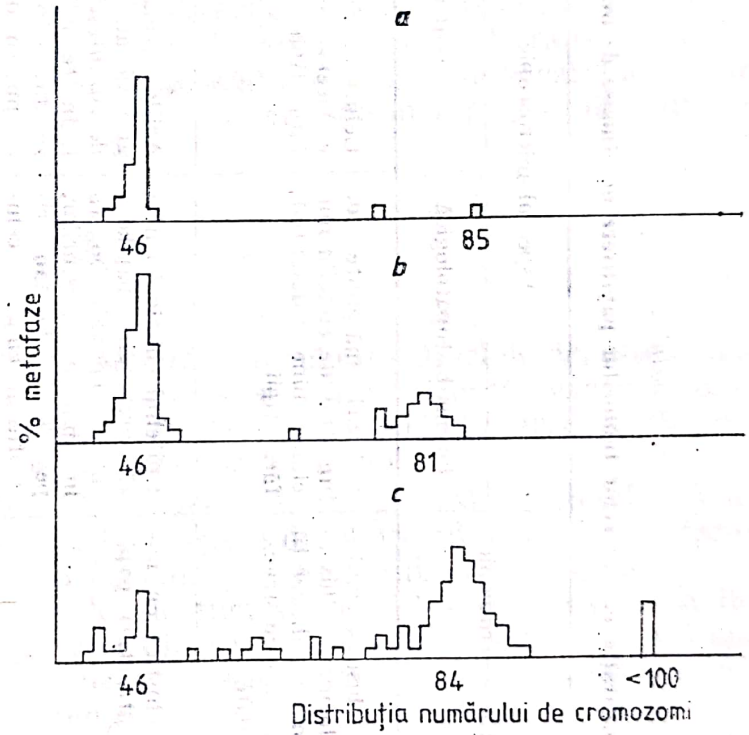


Fig. 5. — Histogramele distribuției numărului cromozomial în trei tumori papilifere mucinoase de ovar: a) chistadenom de graniță, b) chistadenocarcinom bine diferențiat, c) carcinom slab diferențiat.

În *chistadenoamele de graniță*, crește numărul figurilor mitotice. În afară de metafazele diploide normale, se găsesc și unele metafaze aneuploide (fig. 5a).

Chistadenocarcinoamele se caracterizează prin prezența aberațiilor cromozomiale numerice sau structurale. S-a observat existența a două variante morfocitogenetice care corespund, probabil, la două etape evolutive în cursul evoluției tumorilor maligne:

— *carcinoamele bine diferențiate* (care histopatologic se caracterizează prin prezența celulelor diferențiate cu mucus de tip intestinal, dispuse multistratificat, prezentînd polimorfism și invazie stromală). În aceste tumori, numărul de cromozomiare de predominanță valori aproape diploide (fig.5b);

— *carcinoamele slab diferențiate* la care predomină invazia în stromă a celulelor anaplazice lipsite de mucus, care formează plaje solide, în-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 3

Comparația caracterelor tumorilor papilifere mucinoase de ovar

Denumirea tumorii	Aspectul macroscopic	Aspectul microscopic		Evoluția clinică
		Forma histopatologică	Tipul celular	
Chistadenom papilifer mucinos benign	Tumoră chistică multi- sau uniloculară. Chisturile au în general, pereții netezi, uneori cu structuri papilare	Chisturi mărginite de un strat de epiteliu mucinos, bine diferențiat, fără atipii	Celule mucinoase de tip endocervical și intestinal, fără atipii	Benignă
Chistadenom papilifer mucinos de graniță	Tumoră chistică cu numeroase structuri papilare	Epiteliul chistic formează prelungiri papilare, cu o arborizație bogată în lumenul chisturilor, pe alocuri bi- sau tristratificat, cu atipii celulare. Absența invaziei stromale	Ariile de malignitate de graniță au un epiteliu de tip intestinal cu celule înalte, cilindrice, prezentînd atipii moderate, cu nucleu de dimensiune crescută, contur neregulat, nucleoli măriți și hipercromatici	Potențial malignă
Chistadenocarcinom papilifer mucinos	Tumoră chistică multiloculară cu numeroase structuri papilare, arii solide și noduli duri	Cordoane și cuiburi de celule atipice invadează stroma. Proliferări papilare bordate de un epiteliu multistratificat	Celule anaplazice cu nuclei mari și nucleoli voluminoși. Diminuarea sau lipsa mucinei intracitoplasmatice	Malignă

Scanned with OKEN Scanner

unse. În această etapă, predomină metafazele heteroploide cu cromozomi markeri. Sînt destul de frecvente celulele gigante și metafazele multiploide (fig. 5c).

Culturi de țesuturi. Chistadenoamele mucinoase benigne și cele de graniță nu cresc sau au o creștere slabă în culturi de țesuturi.

În chistadenocarcinoame, explantabilitatea *in vitro* se ameliorează paralel cu scăderea gradului de diferențiere a tumorilor. În stadiul terminal, în care predomină celulele anaplazice ce au pierdut capacitatea de a produce mucus, creșterea în cultură este abundentă, mono- sau pluristratificată, întreruptă de goluri în care se găsesc, cîteodată, celule gigante.

Tehnica anticorpilor monoclonali a relevat și în chistadenocarcinoamele mucinoase prezența unui antigen asociat tumorii (Bhattacharya, 1979; Masuho, 1984).

Heterotransplantarea. Din cercetările noastre a rezultat că, chistadenoamele mucinoase benigne și cele de graniță nu sînt transplantabile la hamsterii cortizonizați, transplantabilitatea chistadenocarcinoamelor fiind cu atît mai bună cu cît tumora este mai puțin diferențiată (Pl. XV, 30).

CHISTADENOFIBROMUL

Chistadenofibromul este o tumoră benignă rară. Morfologic, este situată între chistadenomul simplu și fibrom și se caracterizează printr-o componentă fibroasă bine dezvoltată și elemente epiteliale similare cu cele prezente în chistadenoamele seroase ale ovarului.

În privința histogenezei, se acceptă, în general, că celulele epiteliale ale chistadenofibromului iau naștere din epiteliul ovarian de suprafață, care derivă din epiteliul celomic primitiv. Sub acțiunea unui anumit stimul, elementele epiteliale ale tumorii pot să exprime potențialul lor embrionar diferențiat pe una din cele 3 linii müleriene. În sprijinul acestei ipoteze ca argument poate fi asemănarea ultrastructurală cu celulele epiteliale ale tumorii Brenner și mai ales cu chistadenoamele seroase. Unii autori consideră chistadenofibromul ca o variantă a chistadenoamelor seroase; majoritatea însă sînt de părere că este o entitate aparte (Compton, 1970; Cernobilsky, 1974).

McNulty (1959) sugerează că aceste tumori iau naștere din hiperplazia ovariană stromală localizată sau generalizată, asociată cu chisturi incluzionale, care au celule germinale de suprafață. Observațiile ultrastructurale au demonstrat continuitatea morfologică dintre fibromul ovarian și tecom. Inducția inițială a chistadenofibromului are loc, probabil, în cursul vieții reproductive a pacientei; stimularea continuă, ulterior după menopauză, prin nivelul ridicat al gonadotrofinelor, contribuind la proliferarea, diferențierea și activarea celulelor ovariene stromale.

Transformarea malignă a tumorii s-a observat foarte rar (Rothman, 1959).

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul macroscopic. Tumora este de diferite dimensiuni, lobulată, în întregime sau parţial chistică. Pe secţiune este formată din noduli duri, albicioşi şi chisturi multiple conţinînd un lichid clar.

Aspectul microscopic. În chistadenofibrom componentele epitelială şi stromală se găsesc în diferite proporţii. Peretele chistului, ca şi papilele sînt formate dintr-un ţesut fibros bine dezvoltat.

Epiteliul este format dintr-un singur strat de celule aplatizate, cuboidale sau cilindrice, mărginind tubi sau chisturi (Pl. XV, 31). În chisturi mai mari, epiteliul este aplatizat. În chisturi sau pe suprafaţa seroasă a tubilor se pot găsi prelungiri papilomatoase de ţesut dens, fibros, acoperit de un singur strat de epiteliu constituit din celule regulate sau columnare. Proporţia de celule ciliate şi neciliate variază de la o tumoră la alta. Celulele neciliate prezintă evaginări ale citoplasmei lor apicale caracteristice pentru tipul apocrin de secreţie. În majoritatea cazurilor, epiteliul are un aspect similar cu acela al tubilor Falope. În unele locuri se pot găsi focare de diferenţiere endometrială tipică la toate cele trei tipuri de epiteliu mülerian.

Stroma poate fi bogată în celule sau, din contra, să aibă arii acelulare complet hialinizate. Frecvent, între celulele epiteliale şi stroma cu celule conjunctive fusiforme se găseşte o zonă acelulară, de ţesut conjunctiv fibros, unde se pot găsi corpi de psamom sau focare de calcificare. În unele papile se observă edem al stromei.

În contrast cu chistadenomul papilifer, în care se găsesc destul de frecvent leziuni de graniţă, în chistadenofibrom nu s-au găsit mitoze sau atipii nucleare.

Aspectul electronomicroscopic. Papadaki şi Beilby (1975) găsesc în epiteliu numeroşi polizomi, un reticul endoplasmatic rugos, bine dezvoltat cu cisternele lărgite, un complex Golgi bogat, numeroase mitocondrii. Se observă proliferarea cililor spre tipul celular ciliat, o activitate pinocitară crescută şi apariţia vacuolelor de autofagie. Stroma arată o stare metabolică activă a numeroşi fibroblaşti, care prezintă activitate pinocitară. Aparatul Golgi bine dezvoltat şi cisternele reticulului endoplasmic rugos dilatate, conţinînd un material moderat dens.

Aceste aspecte pot fi rezultatul stimulării estrogenice, deoarece aceşti hormoni pot produce proliferarea şi activitatea crescută a diferitelor celule mezenchimale. Existenţa, în unele celule, a unui reticul endoplasmic neted abundent aranjat în vîrtejuri concentrice în jurul picăturilor lipidice indică o steroidogeneză activă, aspecte similare găsindu-se şi în celulele producătoare de steroizi din stroma ovariană la menopauză.

Variantele structurale. *Adenofibromul intracanalicular* al ovarului se aseamănă mult cu adenofibromul intracanalicular al sînului, cu diferenţa că în periferia tumorii se găsesc dispersaţi în stromă cîţiva foliculi primordiali.

Adenofibromul coloid este o tumoră care are incluse în ţesutul conjunctiv fibrilar cavităţi glanduliforme bordate de un epiteliu degenerat în coloid.

Scanned with OKEN Scanner

CARCINOMUL ENDOMETRIOID

Carcinomul endometrioid al ovarului este un neoplasm ovarian primar, care se aseamănă foarte mult histologic cu adenocarcinomul sau adenoacantomul endometrial. Această tumoră a fost descrisă pentru prima dată de Sampson în 1925. Termenul de carcinom endometrioid a fost aprobat în 1974 de Comitetul de Cancer al Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică. Este o tumoră malignă, cu o diferențiere histologică relativ bună și o evoluție clinică relativ favorabilă (Czernobilsky, 1970 a; Anderson, 1972; Kurman, 1972). Ca frecvență, ocupă locul al doilea după chistadenocarcinomul papilifer seros.

Deși nu există o dovadă directă, endometrioza este considerată a fi la originea carcinoamelor endometriale deoarece s-a observat frecvent coexistența acestor două afecțiuni, fiind descrise în unele cazuri etapa de trecere de la endometrioză la tumoră. În prezent se consideră că sursa tuturor neoplasmelor de tip mülerian și a endometriozei ovariene este epiteliul germinativ al suprafeței ovarului. Cazurile în care se observă amestecul dintre un carcinom endometrioid și alte tipuri histologice de carcinom ovarian de origine mülerianã sînt un argument în sprijinul acestei supoziții.

Aspectul macroscopic. Tumora nu prezintă caractere macroscopice care s-o deosebească de alte neoplasme ovariene. Dimensiunile și greutatea ei diferă de la caz la caz. Culoarea variază de la galben la roșu închis. Consistența este solidă sau chistică, uneori zonele solide, cenușiu-brune, putînd să alterneze cu cele chistice.

Ovarul prezintă mai multe cavități chistice umplute cu lichid, iar unele dintre ele conțin excrescențe papilare formate din țesut cenușiu friabil legate de chisturi prin septuri fine fibroase, care împart chistul în mai multe loje.

Aspectul microscopic. Histopatologic, tumora are o structură de adenocarcinom înalt diferențiat format din papile și acini cu o dispoziție dezordonată. Examinarea masei papilare relevă prezența de straturi de celule conținînd incluziuni de keratohialină și punți intercelulare amestecate cu acini neoplazici. Lobulii chistici sînt căptușiți de un epiteliu columnar ciliat așezat pe o stromă celulară care produce mucină de tip endometrial. În unele chisturi se găsesc grămezi de celule unite prin punți intercelulare, incluziuni asemănătoare cu keratohialina și exfoliate epidermoide, cu formare de perle. În unele arii acoperite în parte de metaplazie epidermoidă se observă aspecte glandulare care se aseamănă cu hiperplazia benignă adenomatoasă a endometrului. Majoritatea spațiilor chistice sînt căptușite de un epiteliu cilindric producător de mucină. Stroma este de aspect endometrial conținînd hemosiderină. Pe alocuri este evidentă continuitatea directă între carcinomul endometrioid și și endometrioza ovariană.

În unele tumori predomină zonele epidermoide cu transformare pavimentoasă și perle. Aceasta este o variantă a tumorii denumită adenoacantom. Uneori se găsesc corpusculi de psamom. În unele cazuri predomină zonele mai puțin diferențiate cu numeroase figuri mitotice și polimorfismul celular mai accentuat (Pl. XVI, 32). Tumorile prezintă zone de necroză mai mult sau mai puțin întinse. În vecinătatea carcinoamelor endometri-

Scanned with OKEN Scanner

oide sînt prezente, uneori, celule stromale luteinizate. Unele tumori sînt formate dintr-un amestec de carcinom endometrioid și alte tipuri histologice de adenocarcinom. Astfel se pot găsi zone de carcinom cu celule clare, zone de chistadenocarcinom papilifer seros sau arii de carcinom anaplazic.

Aspectele histochimice. Coloraţiile histochimice precizează diagnosticul de carcinom endometrioid (Long, 1964).

Distribuţia și cantitatea mucinelor în carcinoamele endometrioide, ca și în endometrioza ovariană sînt tipice pentru endometru.

Celulele acinilor produc mucină cu o distribuţie tipică endometrului, materialul PAS-pozitiv și mucicarminofilul iau forma unor mici granule și vacuole intracitoplasmatice, producînd un lizereu fin roșu ce bordează lumenele acinilor. Mugurii celulari dinăuntrul acinilor conţin ocazional picături de keratohialină. Distribuţia mucicarminofilului și a materialului PAS și Shorr-pozitiv este similară cu aceea găsită în neoplasmul uterin.

În aceste tumori există mucopolizaharide acide și neutre, precum și mucină în marginile epiteliale și în conţinutul lumenelor chistice.

Analiza citogenetică. Investigînd un caz de carcinom endometrioid, am găsit o populaţie celulară heterogenă cu o distribuţie cromozomială largă în sfera diploidă și heteroploidă (fig. 6).

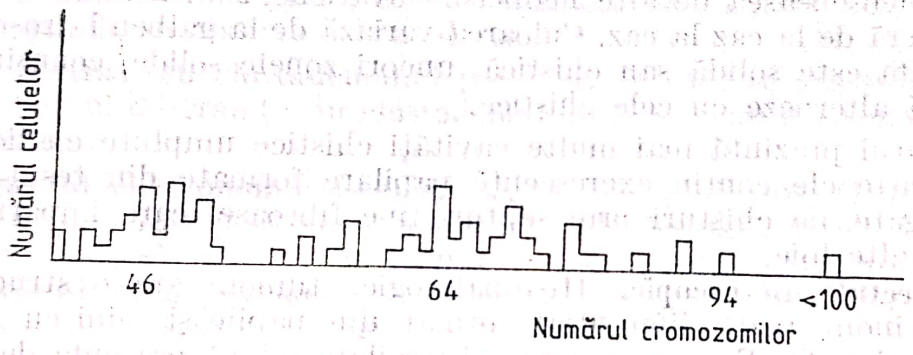


Fig. 6. — Histograma distribuţiei numărului cromozomial într-un carcinom endometrioid.

Culturi de ţesuturi. În ultimul timp, culturile de carcinoame endometrioide au fost folosite pentru tehnica anticorpilor monoclonali fiind relevată și în aceste tumori prezenţa unui antigen asociat tumorii (Kabawat, 1983; Thor, 1986; Poels, 1986).

Diagnosticul diferenţial. Diagnosticul diferenţial se face, în primul rînd, cu chistadenocarcinomul papilar seros în care prelungirile papilare sînt adesea delicate, iar celulele limitante sînt joase, cuboidale, pe cînd în carcinomul endometrioid, papilele sînt delimitate de obicei, de un epiteliu columnar, adesea pseudostratificat, și care are glande de tip endometrioid. Corpii de psamom frecvenţi în chistadenocarcinomul seros, sînt rari în ariile papilare ale carcinomului endometrioid.

Coexistenţa cu alte tumori. Carcinomul endometrioid se găsește frecvent cu carcinoamele și adenoacantoamele endometriale. Este greu de stabilit dacă aceste tumori sînt primare sau metastatice unele faţă de altele. Probabil că sînt tumori primare independente, care se dezvoltă ca rezultat al unor stimuli ce afectează ambele organe.

Scanned with OKEN Scanner

II. TUMORI CU TIPURI CELULARE FEMININE

TUMORA DE GRANULOASĂ

Tumora de granuloasă este o tumoră hormonal activă cu tipuri celulare feminine în care predomină celulele granuloase aranjate în cordoane, plaje sau structuri asemănătoare foliculilor de Graaf; în stromă se găsesc frecvent celule tecale.

Tumora a fost descrisă pentru prima dată de Van Rokitansky (1859), denumirea de tumoră de granuloasă fiind dată de Von Werdt în 1914. Histogeneza ei a fost mult discutată, nefiind încă lămurită pe deplin. Numeroase teorii susțin origini diferite.

Teoria originii foliculare susține originea ei în celulele granuloase care au persistat din foliculii adulți sau atrezici. Conform teoriei originii stromale, tumorile de granuloasă provin din stroma ovariană, ale cărei celule prezintă o mare plasticitate sub influența diferiților stimuli hormonali, putînd să capete potențialități multiple care să ducă la hiperplazie și în final la apariția tumorii. După alți autori, celulele granuloase tumorale ar lua naștere din epiteliul germinativ, iar celulele tecale, din stromă (teoria originii duble). Conform teoriei embrionare tumorile de granuloasă iau naștere din vestigiile embrionare rămase în hilul ovarului, care, sub influența unui stimul necunoscut, pot să producă tumori. Unii autori au susținut posibilitatea dezvoltării acestor tumori din celulele multipotente ale mezenchimului embrionar, care au persistat în ovar.

Experimentele pe animale au adus date noi care indică rolul dereglării hormonale în apariția acestor tumori.

Tumorogeneza experimentală. Tumorile de granuloasă au fost produse experimental la rozătoare prin: grefarea ovarului în splină (Biskind, 1949), iradiere cu raze X (Li, 1947), aplicarea pe piele de dimetilbenzantracen (Marchant, 1959), ligaturarea pediculului ovarului (Fels, 1956) sau tratament prelungit cu progesteron (Lipschutz, 1967).

Tumorile de granuloasă produse prin iradiere iau naștere din celulele granuloasei foliculului de Graaf, fapt observat din investigarea țesutului ovarian care parcurge o serie de etape pînă la constituirea tumorii. S-a relevat următoarea suită de modificări: 1) degenerescența ovulului; 2) dezintegrarea structurilor foliculare, 3) înlocuirea stromei interfoliculare cu celulele pseudoluteinizate aranjate în cordoane, 4) apariția unui țesut format din celulele granuloase, 5) proliferarea intensă cu apariția de structuri foliculoide. Apariția tumorilor în urma iradierii poate fi atribuită hiperstimulării hipofizare, deoarece s-a observat creșterea gonadotrofinelor hipofizare.

Scanned with OKEN Scanner

Același mecanism se pare că acționează prin castrarea și grefarea unuia dintre ovare în splina animalelor (Iglesias, 1953); are loc o hipersecreție de gonadotrofină hipofizară asupra căreia nu acționează efectul frenator al estrogenilor circulanți, deoarece aceștia sînt secretați în circulația portală și catabolizați în ficat. Această hiperstimulare hipofizară ar cauza o dezvoltare excesivă, cîteodată tumorală a ovarului grefat. În sprijinul acestei teorii vine faptul că după hipofizectomie aceste tumori regresează.

În ultimul timp s-a arătat că tumorogeneza ovariană nu se datorește numai dezechilibrului hormonal hipofizar deoarece aceste tumori pot să ia naștere și în cazul grefelor intratesticulare, intrahepatice, intrarenale și subcutane cînd fluxul de gonadotrofine hipofizare este normal.

În tumorogeneza ovariană intervin o serie de factori: interferența cu ovarul însuși, dezechilibrul ovarianohipofizar, apariția tumorilor fiind rezultatul unei reacții biologice în lanț la nivelul ovariano-hipofizaro-hipotalamic și pierderea proprietății stromei de a deveni luteinizată.

Faptul că s-au produs tumori de granuloasă și prin administrarea steroizilor progestaționali demonstrează că dereglarea homeostaziei acestor steroizi poate fi o cauză a tumorogenezei ovariene. Deoarece steroizii progestaționali acționează, probabil, asupra ovarului prin intermediul hipofizei, și aceste experimente confirmă rolul hipofizei în apariția tumorilor.

Gubareva (1972), studiind 2842 de femele de șoarece sterilizate prin iradiere, a găsit 1000 de neoplasme ovariene, din care 150 erau tumori de granuloasă, cu o structură asemănătoare cu a tumorilor umane; 5% din cazuri prezentau o diseminare metastatică în plămîn, mai rar în creier sau peritoneu, însoțite de o necroză intensă a tumorii.

S-au găsit următoarele forme de tumori de granuloasă: solidă, solidă-cribroasă, acinoasă, alveolară, trabeculară, difuză și mixtă. Formele maligne metastazante nu se deosebeau histologic de cele benigne. Nu s-a observat nici polimorfism celular și nici creșterea numărului mitozelor. Structura metastazelor a fost asemănătoare cu a tumorilor primare, caracteristica formelor maligne fiind necroza întinsă a tumorii. Nu se poate corela însă evoluția tumorii la șoarece cu aceea umană.

Tumorogeneza spontană la animale. La rozătoare au fost descrise tumori de granuloasă apărute spontan (Iglesias, 1956) formate din celule granuloase și luteinice. Aceste tumori au fost transplantate în decurs de mai multe pasaje, păstrîndu-și activitatea estrogenică; numai unele tumori de pasaj și-au pierdut capacitatea endocrină, aspectul histopatologic caracteristic, transformîndu-se în sarcoame cu o creștere rapidă.

Activitatea hormonală. Besh (1966) și Flickinger (1965) au constatat că majoritatea tumorilor de granuloasă sînt hormonal-active. Țesutul tumoral prezintă însă o capacitate biosintetică redusă în comparație cu țesutul ovarian normal, ceea ce ar putea explica disproporția dintre volumul mare al tumorii și producția hormonală scăzută care, de multe ori n-o întrece pe aceea a unui folicul matur.

În privința tipului celular care produce hormonii estrogeni în tumoră, părerile sînt împărțite, unii cercetători fiind de părere că estrogenii sînt secretați numai de celulele tecale. Din experiențele altor cercetători

Scanned with OKEN Scanner

rezultă însă că secreţia hormonilor estrogeni este consecutivă interacţiunii dintre cele două tipuri celulare.

Aspectul macroscopic (tabelul 4). Tumora este unilaterală, ovoidă, sferică sau boselată. Volumul ei este variabil de la un nodul microscopic pînă la tumori voluminoase de 10—20 kg. În 80—90% din cazuri, este încapsulată şi prezintă o suprafaţă externă netedă. În restul cazurilor, capsula este invadată sau inexistentă, tumorile fiind invadante în micul bazin sau cavitatea peritoneală. Metastazele extra-abdominale sînt rare.

Pe secţiune, tumorile sînt formate dintr-un ţesut albicios omogen, cu zone solide şi chistice şi cu frecvente focare de necroză. Zonele solide pot fi dure sau moi, de culoare albă-rozată, cenuşie sau brună. În zonele chistice se găseşte un lichid seros limpede.

Au fost descrise 4 forme macroscopice :

1) Tumori mici, de mărimea unui ou, solide, dure, de culoare galben-sulfuroasă.

2) Tumori semisolide, semichistice, regiunile solide fiind alb-gălbui, iar chisturile, pline cu un lichid incolor sau hemoragic.

3) Tumori mari, bine delimitate, cu numeroase focare de necroză.

4) Tumori mari, nedelimitate, aderente la organele vecine cu diseminare peritoneală şi ascită.

Aspectul microscopic (tabelul 4). Celulele tumorale se aseamănă cu celulele granuloasei foliculului de Graaf, fiind mici, cu nucleu ovalar sau sferic, hipercromatic, frecvent în mitoză, cu o reţea cromatiniană fină şi densă, cu un mic nucleol, prezent inconstant.

Modul de grupare al celulelor fiind variabil, tumorile prezintă un aspect histopatologic polimorf. Elementul caracteristic îl constituie structurile asemănătoare cu foliculii de Graaf, denumite corpii Call-Exner, formate dintr-o sferulă albuminoasă centrală, în jurul căreia sînt dispuse în palisadă celulele tumorale. Ele se deosebesc de acinii glandulari prin faptul că în cavitatea lor se găsesc frecvent resturi nucleare, probabil consecutiv unei lize celulare, iar citoplasma celulelor tumorale nu posedă o membrană apicală net delimitată. Prin secreţia unei substanţe lichide asemănătoare cu lichidul folicular, corpii Call-Exner cresc şi pot conflua, formînd cavităţi bordate de celule tumorale. În zonele în care aceste structuri lipsesc sînt cordoane celulare compacte cu o dispoziţie palisadică a celulelor marginale. Uneori, zonele centrale sînt constituite dintr-un sinciţiu citoplasmatic, cu nuclei rari, în unele locuri absenţi. În aceeaşi tumoră se pot găsi aspecte de trecere de la forma cordonală la forma foliculoidă.

Tumorile formate numai din celulele granuloase sînt rare. În majoritatea cazurilor se găsesc şi celulele tecale, fusiforme, asemănătoare cu fibroblaştii, cu o citoplasmă acidofilă, inegal vacuolată. Ele se grupează în fascicule care conţin şi fibre de colagen şi au tendinţa de a forma vîrtejuri. Ele formează, de obicei, un strat gros şi discontinuu în jurul chisturilor foliculoide.

Tumorile de granuloasă au fost grupate în patru forme histopatologice :

1) Forma foliculară — predomină structurile asemănătoare cu foliculii de Graaf pe cale de maturare, conferind tumorii un aspect micro-

Scanned with OKEN Scanner

folicular; prin mărirea lumenelor acestor structuri, tumora poate lua un aspect macrofolicular, polichistic (Pl. XVI, 33).

2) Forma trabeculară — celulele sînt dispuse în cordoane separate de septuri conjunctive (Pl. XVII, 34); stroma suferă adesea o diferențiere tecală (Pl. XVII, 35).

3) Forma cilindromatoasă — în cordoanele compacte pot apărea spații cu contur amorf, ca urmare a degenerescenței cilindromatoase.

4) Forma sarcomatoidă — proliferare celulară abundentă și anarhică, fără o structură tipic sarcomatoasă sau carcinomatoasă (Pl. XVIII, 36, 37).

În aceeași tumoră se pot găsi toate aceste aspecte sau numai unele din ele.

Luîndu-se în considerare gradul de diferențiere s-a făcut următoarea clasificare a tumorilor de granuloasă:

1) Formele bine diferențiate — corespund tipurilor macro- și microfoliculare cu corpi Call-Exner.

2) Forme moderat diferențiate — cu o structură microscopică cilindromatoasă sau trabeculară.

3) Forme nediferențiate — cu aspect sarcomatoid.

Criterii de malignitate. S-au descris tumori de granuloasă maligne (Livshits, 1974) și tumori la limită (Stut, 1967). Însă după Masson (1956) toate tumorile de granuloasă trebuie să fie considerate cancere, benignitatea sau malignitatea lor clinică depinzînd de momentul cînd sînt extirpate. Această concepție este acceptată, atitudinea terapeutică fiind ca și cum ar fi fost tumoră malignă.

Incidența malignității acestor tumori a fost estimată diferit, de diverși autori, procentajul variind de la 7 la 55%, probabil datorită faptului că aprecierea supraviețuirii necesită o supraveghere postoperatorie de durată.

Criterii macroscopice de malignitate: invadarea capsulei tumorale cu extensia tumorii la peritoneu și organele vecine, metastazele în peritoneu, intestin și limfatice locoregionale, bilateralitatea tumorii și prezența ascitei (Boguoi, 1967). Aceste criterii nu au valoare absolută și unele tumori în aparență maligne pot să se vindece complet.

Criterii microscopice de malignitate. Autorii americani Busbi și Anderson (1954) apreciază gradul de malignitate a tumorilor de granuloasă după numărul celulelor anaplazice: gradul I cuprinde 25% celule anaplazice și corespunde unei malignități de 9,5%, pe cînd gradul IV are 75% celule anaplazice, corespunzînd unei malignități de 75%. În general, tumorile de tip sarcomatoid prezintă un grad de malignitate mai mare, frecvența recidivelor fiind mult mai mare. 70% din recidive se întîlnesc în forma sarcomatoidă. Simptomele dishormonale lipsesc la bolnavii cu forme maligne, probabil datorită caracterului nediferențiat al celulelor.

Fox și colab. (1975) descriu existența a trei grade de activitate mitotică și atipie celulară: gradul 0 indică absența mitozelor, iar gradul III, prezența a cel puțin unei figuri mitotice. Ei ajung la concluzia că nu există corelație între gradul de activitate mitotică și gradul de atipie celulară, deoarece, în unele cazuri, se găsesc numeroase figuri mitotice în tumorile cu atipii reduse și viceversa. Există însă corelație între gradul activității mitotice și supraviețuirea pacientului.

De multe ori însă, criteriile microscopice folosite în mod obișnuit pentru deosebirea tumorilor benigne de cele maligne nu se pot aplica, deoa-

Scanned with OKEN Scanner

rece atît tumorile benigne, cît şi cele maligne pot avea un aspect asemănător. De asemenea, nu se poate stabili o corelaţie strînsă între aspectul microscopic şi prognosticul evoluţiei tumorii, deoarece nu s-au găsit diferenţe evidente între tumorile care au recidivat şi cele care nu au recidivat.

Aspectele histochimice. În stroma tumorilor de granuloasă s-au găsit celule endocrin-active (EASC), care conţin granule de grăsime şi prezintă activitatea fosfatazei alcaline şi acide, precum şi a dehidrogenazei.

Impregnarea argentică relevă prezenţa unei reţele de reticulină care înconjură cordoanele, travecle sau plajele de celule granuloase ; citoplasma celulelor granuloase prezintă o argentafinitate difuză sau foarte fin granulară. Coloraţia Scherlach relevă distribuţia neuniformă a picăturilor de grăsime în celulele granuloase.

Celulele tecale sînt incluse într-o reţea fină şi densă de reticulină care înconjură fiecare celulă în parte şi sînt separate de celulele granuloase printr-o membrană colagenă. Argentafinitatea citoplasmei celulelor tecale este mult mai discretă sau absentă decît a celulelor granuloase. La coloraţia Scherlach, în celulele tecale se constată din abundenţă lipide anizotrope. În unele zone, picăturile de grăsime sînt şi extracitoplasmatice. S-a demonstrat (McKay, 1949) că celulele granuloase luteinizate din tecoame şi tumori de granuloasă răspund la reacţiile histochimice caracteristice pentru estrogenii sterolici şi anume : 1) prezenţa intracitoplasmatică de grăsimi sudanofile şi de cristale birefringente, 2) fluorescenţă galbenă-verzuie spontană, 3) reacţie pozitivă la fenilhidrazină şi 4) reacţia Lieverman—Burchard pozitivă.

Folosindu-se metode histochimice cantitative cu substanţe marcate s-a arătat (Kase, 1964) că fragmentele tisulare provenite dintr-o tumoră de granuloasă pot să sintetizeze estronă şi estradiol, această sinteză fiind însă mult mai slabă decît aceea a ficatului adult.

Aspectul electronomicroscopic. S-au descris următoarele aspecte ultrastructurale ale celulelor tumorale de granuloasă cu un grad scăzut de malignitate (McAulay, 1967 ; Toker, 1968 ; Pederson, 1970) :

Nucleii prezintă variaţii considerabile de formă şi volum, cu invaginaţii adînci ale membranei. Nucleolii sînt mari, cu *pars amorpha* evidentă, nucleolonema densă şi compactă, cromatina formînd agregate hipercromatice periferice şi centrale de diferite dimensiuni. Restul substanţei nucleare prezintă un conţinut granular dispersat cu o densitate electronică mică. Cromatina periferică este întreruptă la nivelul porilor nucleari. Citoplasma prezintă abundenţă de mitocondrii, alungite sau sferice, cu creste scurte, dispuse periferic, lăsînd zonele centrale clare, uneori cu figuri mielinice. În citoplasmă se găsesc dispersate numeroase şiruri paralele de reticul endoplasmic rugos, cisterne de reticul endoplasmic neted, vezicule Golgi, ribozomi liberi şi polizomi, picături lipidice, de 0,5—1 μ diametru, cu o capacitate electronică moderată sau intensă. În unele celule se găsesc agregate neregulate de fibrile citoplasmatice. Membranele celulare sînt fine şi se disting cu greutate. Investigînd o tumoră feminizantă granuloso-tecală, Weismann (1975) observă aspecte asemănătoare.

Formele cu malignitate crescută. Studiind ultrastructura unei tumori de granuloasă de tip sarcomatoid cu metastaze, Gondos (1969) a observat alterări nucleare şi citoplasmatice mult mai accentuate.

Scanned with OKEN Scanner

Polimorfismul nuclear este mult mai mare, iar membranele nucleare sînt mult mai neregulate din cauza invaginărilor multiple în nucleoplasmă. Granulele nucleare se comasează în special în jurul nucleolilor și pe partea internă a membranei nucleare. Nucleolii sînt mai mari și mai neregulați (Pl. XIX, 38). Citoplasma conține numeroși ribozomi liberi, ocazional șiruri paralele de reticul endoplasmic granular și cisterne dilatate de reticul agranular, mitocondrii cu creste proeminente, puțin dilatate (Pl. XIX, 39). Celulele au un contur neregulat și se leagă de celulele vecine prin numeroși desmozomi. La multe celule se găsesc agregate de material filamentos aranjate în șiruri paralele, libere (Pl. XX, 40), frecvent în asociere cu picături de grăsime de diferite dimensiuni și sînt adiacente la mitocondriile dilatate.

Polimorfismul nuclear, indentațiile nucleare și agregatele citoplasmatice de material filamentos sînt un indiciu al proliferării active, fiind găsite și în celulele granuloase imature din ovarul iepurilor nou-născuți.

Din studiul aspectelor ultrastructurale rezultă că în tumorile de granuloasă care au o creștere lentă și un grad scăzut de malignitate, celulele au o structură citoplasmatică complexă și regulată cu mitocondrii abundente și cu sistemele membranoase bine reprezentate, pe cînd tumorile cu o evoluție malignă, metastazantă, prezintă alterări nucleare și citoplasmatice mult mai accentuate.

Aspectul citogenetic. Structura citogenetică a acestor tumori a fost studiată foarte puțin. Studiul citogenetic a trei tumori de granuloasă a relevat aspecte diferite în funcție de forma histopatologică (fig. 7 a, b, c). Prin corelarea aspectelor morfologice cu cele citogenetice, am constatat (Moraru și Fadei, 1977) existența unor etape evolutive ale procesului malign, fiecare etapă avînd anumite caracteristici morfologice și citogenetice :

— Prima etapă, premalignă, se caracterizează histopatologic printr-un aspect mai diferențiat, cu numeroase structuri Call-Exner, iar citogenetic, prin predominanța metafazelor diploide normale și prezența unui număr mic de metafaze cu aberații numerice reduse. Lipsa sau prezența unor cromozomi în plus, într-un grup sau altul al cariotipului, indică existența unor alterații întîmplătoare datorită, probabil, aberațiilor mitotice.

— A doua etapă, de malignitate declarată, se caracterizează prin predominanța unui aspect histopatologic nediferențiat structurile mai diferențiate, caracteristice tumorii de granuloasă întîlnindu-se numai în cîteva zone ale tumorii. Citogenetic are loc selecția unei linii celulare maligne aproape triploidă (Pl. XX, 41).

Culturi de țesuturi. Tumorile de granuloasă cu aspect histopatologic benign prezintă o creștere săracă a unor celule care se aseamănă cu celulele foliculare ; lipsesc atipiile.

Tumorile care prezintă semne histologice de malignitate apărînd zonele nediferențiate prezintă o creștere abundentă, pe alocuri multistratificată, de celule atipice cu nuclei ovalari sau neregulați, hipercromatici, formînd cordoane sau plaje continue. Se relevă prezența frecventă de mitoze atipice. În aceste culturi nu se observă tendința la structuralizare, nu apar aspectele caracteristice tumorii de granuloasă (Pl. XXI, 42).

Scanned with OKEN Scanner

Distribuţia numărului cromozomial în culturile de ţesuturi este mult mai largă decît în tumora solidă şi se observă selecţia unei linii celulare poliploide (fig. 7d).

Modificări morfologice asociate ale aparatului genital. Unele tumori de granuloasă au fost asociate cu chisturi foliculari, teratoame chistice

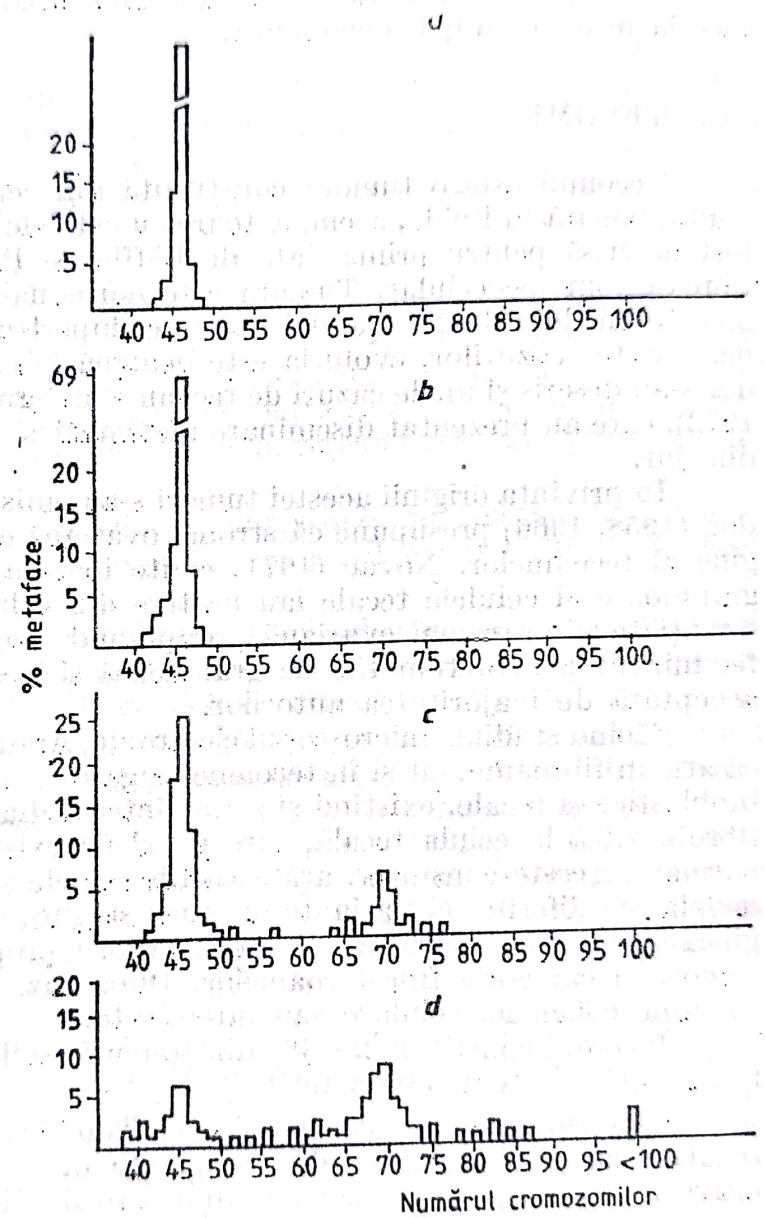


Fig. 7. — Histogramele distribuţiei numărului cromozomial în trei tumori de granuloasă: a) tumora AE, cu aspect histopatologic micro- şi macrofolicular, b) tumora ML, cu aspect microfolicular, c) tumora RP, cu structură sarcomatoidă, d) cultură de ţesut din tumora RP.

benigne, endometrioză şi hiperplazie corticală. Frecvent se observă hiperplazia endometrului şi hiperplazia stromală a ovarului contralateral, uneori cu apariţia de celule stromale luteinizate. Asocierea cu tumorile uterine şi cu cele mamare este, de asemenea, destul de frecventă. Această asociere ar putea să fie atribuită efectului cancerigen al stimulării estrogenice continue şi prelungite sau unui factor constituţional comun care predispune la cancerizare.

Diagnosticul diferențial. Diagnosticul formelor tipice de tumori de granuloasă este în general ușor. Aspectul caracteristic al celulelor, aranjamentul lor și prezența corpilor Call-Exner sînt edificatoare. Diagnosticul este dificil în formele în care lipsa diferențierii foliculare duce la aspectul de carcinom nediferențiat. Diagnosticul diferențial se face cu unele tumori de tip Sertoli, Leydig, arenoblastoame și disgerminoame.

Un element important este prezența activității endocrine estrogenice la fete sau după menopauză.

TECOMUL

Tecomul este o tumoră constituită din celule cu citoplasmă abundentă, bogată în lipide, asemănătoare cu celulele tecale. Această tumoră a fost descrisă pentru prima dată de Löffler și Priesel (1932) și denumită fibroxantom tecocelular. Tumora este hormonal-activă, fiind însoțită de metroragii, hipertrofia glandei mamare, hipertrofia mucoasei uterine. În majoritatea cazurilor, evoluția este benignă (Taylor, 1967 ; Norris, 1968), dar s-au descris și unele cazuri de tecoame maligne (Foda, 1961 ; Goldston, 1972), care au prezentat diseminare metastatică pe peritoneu și organele din jur.

În privința originii acestei tumori s-au emis diferite ipoteze. Hughesdon (1958, 1966) presupune că stroma ovariană corticală este locul de origine al tecoamelor. Novac (1971) emite ipoteza conform căreia celulele granuloase și celulele tecale iau naștere din celulele mezenchimale nediferențiate din stroma ovariană, propunînd termenul de mezenchinom feminizant pentru tumorile de granuloasă și tecoame. Această teorie este acceptată de majoritatea autorilor.

Făcînd studii la microscopul electronic, Amin și colab. (1971) constată că atît în fibroame, cît și în tecoame se găsesc ambele tipuri celulare fibroblastice și tecale, existînd și forme intermediare de trecere de la celula fibroblastică la celula tecală, care de altfel există și în stroma ovariană normală. Aceste constatări arată că fibroamele și tecoamele nu sînt două neoplasme diferite, ci variante ale unei singure entități, care își are originea în celulele ovariene stromale. Autorii propun să fie clasate aceste tumori în categoria fibrotecoamelor. După caz, poate fi vorba de fibrotecoame colagene, celulare sau luteinizate.

Tecomul constituie 2—3% din tumorile solide de ovar. Vîrsta medie la care apare este de 50 de ani.

Aspectul macroscopic (tabelul 4). Tumora este de obicei unilaterală, rotundă sau ovalară, dură, de consistența unui fibrom, cu volumul de la cîțiva milimetri pînă la mărimea unui cap de făt. Pe secțiune, țesutul tumoral este compact, alb-sidefiu, cu plaje gălbui. Se pot găsi zone hemoragice sau mixoide. Adesea se găsesc cavități chistice umplute cu un lichid gălbui. Benzi fibroase străbat țesutul tumoral în diferite direcții. Tumora este înconjurată de o capsulă albă, netedă sau ușor mamelonată.

Tecoamele maligne sînt voluminoase, în unele arii, cu țesut dens, în altele cu țesut moale, galben-roșu necrotic, iar în unele zone cu o consistență gelatinoasă și cavități chistice mari. În cursul evoluției neoplaziei capsula roșu-brună este ruptă și tumora invadează țesuturile din jur.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul microscopic este extrem de polimorf (tabelul 4). Tumora este formată dintr-un țesut fibros, fasciculat, bogat celular sau fibros, bogat în fibre colagenice (Pl. XXI, 43). Celulele au forme variate, fusiforme, alungite, globuloase sau epitelioide. Între benzile de colagen și celulele fusiforme se găsesc grămezi de celule poligonale cu o citoplasmă palidă, abundentă, fin granulară și nuclei rotunzi, veziculari, cu nucleoli proeminenți.

S-au descris două tipuri, fibromatos și pseudoepitelial.

În tipul fibromatos, tumora este formată din travee de celule fusiforme, fibroblastice, care se ramifică, cu citoplasmă puțină, ușor eozinofilă și nuclei ovoizi sau în ancoșă și celule stelate, cu nuclei neregulați. Între traveele celulare este o stromă abundentă sub formă de plaje omogene sau de benzi colagene care se insinuează prin ramificații fine între celulele tumorale. Uneori însă, stroma este laxă și edematoasă. În traveele celulare și în stromă se găsesc numeroase vase cu pereți proprii.

În tipul pseudoepitelial predomină celule rotunde, voluminoase, cu citoplasmă clară, spumoasă, plină de grăsime. Celulele sînt izolate, incluse în travee fibroase sau dispuse în grupuri într-o stromă fibroasă. Uneori au o dispoziție trabeculară, amintind o structură endocrină. Între celule se găsește o rețea bogată de reticulină foarte fină, care înconjură aproape fiecare celulă. În plajele pseudoepiteliale, rețeaua este mai puțin densă și are ochiuri mai largi.

Tecoamele maligne prezintă microscopic un polimorfism nuclear accentuat. Nucleii sînt hipercromatici cu pierderea polarității. Se găsesc frecvent figuri mitotice.

Aspectele histochimice. Citoplasma celulelor tecomului este fin vacuolizată și conține picături lipidice anizotrope. Ele se găsesc atît în celulele clare pseudoepiteliale, cît și în celulele cu aspect fibroblastic.

După componența în grăsimi, McKay (1949) clasifică aceste tumori în tecoame active și inactive. Tecoamele active au activitate estrogenă și conțin lipide birefringente. Tecoamele inactive nu conțin lipide anizotrope și nu secretă estrogeni. Scully (1964) consideră că prezența lipidelor citoplasmatice nu este un criteriu absolut pentru interesarea acestor celule în steroidogeneză. Utilizîndu-se studii enzimatice s-a arătat că numai demonstrarea prezenței în celulă a enzimelor cu rol în steroidogeneză permite concluzia că are loc o steroidogeneză activă.

Aspectul electronomicroscopic. Celulele mari, poligonale, au nuclei ovoizi, regulați, cu cromatina fin dispersată, prezentînd o condensare minimă la membrana nucleară. Nucleolii au un aspect particular, în coșuleț. Citoplasma este abundentă și conține puține microfilamente, multe mitocondrii, reticul endoplasmic rugos și neted, ribozomi liberi. Aparatul Golgi este bine dezvoltat. Prezența unui bogat reticul endoplasmic neted, cu numeroase vezicule mici și tubuli legați de membranele citoplasmatice este o indicație mai sigură a steroidogenezei decît prezența lipidelor citoplasmatice.

În citoplasmă s-au găsit constant picături de grăsime de densitate electronică variabilă. În unele celule se găsesc vacuole mari, lipidice, cîteodată atît de numeroase încît umplu întreaga citoplasmă, comprimînd alte structuri.

Scanned with OKEN Scanner

Unele dintre aceste celule prezintă structuri de legătură între membranele citoplasmatice care pot conține un material omogen de densitate electronică medie. Semnificația acestor structuri nu este clară. Ele pot să reprezinte aparatul Golgi dilatat sau pot să ia naștere din reticulul endoplasmic neted și, probabil, denotă o degenerare celulară incipientă.

În tecom se găsesc frecvent și celule cu un aspect mai întunecat datorită unui material granular mai electrono-opac în citoplasmă și a cromatinei mai condensate în nucleu.

Diagnosticul diferențial se face cu fibroame, tumorile de granuloasă și fibroxantoame.

Fibroamele au o altă structură decît tecoamele, iar colorațiile pentru grăsimi relevă absența acestora.

Tumorile de granuloasă se întîlnesc la o vîrstă mai tînără. Ele sînt ceva mai mari decît tecoamele, mai gălbui, mai frecvent chistice și au mai frecvent arii hemoragice, pe cînd tecoamele sînt mai dure, mai albicioase. Impregnarea argentică relevă că în tumorile de granuloasă reticulina înconjură lobulii celulari, pe cînd în tecoame înconjură fiecare celulă. Tumorile de granuloasă se pot însoți, uneori, de hiperplazie tecală și atunci diagnosticul este dificil.

PSEUDOTECOMUL

Pseudotecomul este un sindrom care prezintă hipertrofia și luteinizarea difuză a ambelor ovare, asociate cu un carcinom endometrial cu aspect clinic Cushingoid (obezitate, hirsutism, hipertensiune, diabet). Aceste leziuni nu pot fi diagnosticate tecoame deoarece sînt difuze și în ovare nu se vede nici o formațiune tumorală (Koss, 1964). Scully (1964) denumește această entitate hipertecoză.

Histologic, ambele ovare sînt înlocuite difuz de fascicule de celule mici, fusiforme, cu citoplasmă eozinofilă; în unele fascicule, celulele sînt mai mari și au o citoplasmă mai abundentă, fin granulară. În ovare se găsesc împrăștiate grămezi de celule luteinizate, mari, rotunde, veziculare, cu citoplasmă vacuolată. Colorația pentru grăsimi este pozitivă în ariile cu celule luteinizate. Scully (1977) sugerează că aceste celule iau naștere din celulele stromale și diferă de celulele tecale luteinizate prin dimensiunea lor mai mare. Ele au mai mult o influență masculinizantă decît feminizantă, apărînd uneori hirsutism.

Diagnosticul diferențial se face, în primul rînd, cu tecomul.

LUTEINIZAREA TUMORILOR DE GRANULOASĂ ȘI A TECOAMELOR

Ocazional, celulele tumorale se transformă în celule luteinice tipice, indicînd un grad avansat de maturare tumorală, de diferențiere celulară. Luteinizarea poate fi considerată ca un element de evoluție benignă. Foarte rar, luteinizarea poate produce semne de secreție progesteronică.

Scanned with OKEN Scanner

FOLICULOTECOAMELE

Cîteodată, ambele neoplazii sînt asociate la acelaşi ovar. Novak (1971) reuneşte aceste două tipuri tumorale sub denumirea de mezenchimoame feminizante. Histologic se pot întîlni aspecte de trecere de la o tumoră la alta.

REACŢIA TECALĂ ÎN TUMORILE EPITELIALE DE OVAR

Ţesutul ovarian poate cîteodată să se comporte faţă de un carcinom ovarian ca faţă de un folicul matur, producînd o reacţie tecală a stromei. Această reacţie poate să aibă un efect estrogenic şi ocazional un efect androgenic. Ea este de multe ori însoţită de hiperplazie chistică a endometrului (Hughesdon, 1958, 1966).

LUTEOMUL STROMAL

Luteomul stromal este o tumoră cu celule lipidice, de dimensiune mică, localizată în parenchimul ovarian şi asociată cu luteinizarea stromei ovariene. Apare în special după menopauză şi are o evoluţie benignă (Taylor, 1967); se malignizează rar (Echt, 1968).

Gyordano şi Haymond (1944) au descris pentru prima dată o tumoră localizată în cortexul ovarian, formată din celule lipidice, cu luteinizare stromală, la o bolnavă care prezenta simptome de virilism, punînd diagnosticul de tumoră de granuloasă luteinizată. Scully (1964), studiind alte cazuri, a sugerat că aceste tumori iau naştere din celulele stromale luteinizate, propunînd denumirea de luteom stromal, acceptată de majoritatea autorilor.

Originea acestor tumori a fost subiectul a numeroase controverse. Bazîndu-se pe faptul că luteoamele stromale iau naştere în ovarele care conţin focare de celule stromale luteinizate cu care celulele tumorale se aseamănă foarte mult, Scully susţine că aceste tumori iau naştere din elementele parenchimului ovarian, şi anume din celulele stromal-luteinice. Deoarece luteinizarea stromei ovariene caracterizată prin prezenţa de mici focare de celule luteinice în stroma hiperplazică poate fi însoţită de fenomene androgenice sau estrogenice, nu este surprinzător că tumorile care au crescut din aceste focare pot să prezinte aceleaşi fenomene.

Ţesutul tumoral prezintă frecvent o secreţie bogată de 17-cetosteroizi (Koss, 1969), iar *in vitro* s-a observat producere de androstendion şi testosteron (Rosner, 1964).

Luteoamele ovariene murine sînt mult mai frecvente ca cele umane (Nielsen, 1976; Frith, 1981).

Aspectul macroscopic (tabelul 4). Tumora apare sub formă de noduli mici (1,5—2 mm), gri-albicioşi sau galbeni-bruni, situaţi în cortexul ovarian sau în medulară.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4

Comparaţie între caracterele tumorilor de ovar cu tipuri celulare feminine

Denumirea tumorii	Aspectul macroscopic	Aspectul microscopic			Evoluţia clinică
		Forma histopatologică	Tipul celular	Alte caractere	
Tumoră de granuloasă	Ţesut albicios, omogen, cu zone solide şi chistice, frecvente focare de necroză	Foliculară, trabeculară, cilindromatoasă, sarcomatoidă	Celulele seamănă cu celulele granuloasei foliculului de Graaf, mici, cu nucleu ovalar, reţea cromatiniană densă, frecvent în mitoză	Corpii Call-Exner formaţi dintr-o sferulă albuminoasă înconjurată de celule tumorale dispuse în palisadă. Reticulina înconjură lobulii celulari	Potenţial malignă sau malignă
Tecom	Tumoră încapsulată, formată din ţesut compact, alb-sidefiu, cu plaje gălbui străbătute de benzi fibroase	Fibromatoasă, pseudoepitelială	Celule tecale mari, poligonale, cu citoplasmă abundentă, nuclei ovoizi, cromatină fină, nucleoli în coşuleţ, picături de grăsime în citoplasmă	Reticulina înconjură fiecare celulă	Benignă sau malignă
Luteom stromal	Noduli mici, gri-albicioşi	Celule tumorale, aranjate difuz sau în cuiburi şi cordoane	Celulele luteinizate ale stromei, rotunde sau poliedrice cu citoplasma abundentă, eozinofilă, granule de lipocrom nuclei ovoizi, nucleoli voluminoşi		

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul microscopic (tabelul 4). Tumora este formată din celule rotunde, poliedrice sau aranjate difuz în cuiburi și cordoane (Pl. XXII, 44). Uneori, celulele neoplazice din aceste cuiburi degenerează luînd naștere structuri asemănătoare cu acinii. Stroma este săracă, în majoritatea cazurilor, formată dintr-un țesut conjunctiv lax, cu o bogată rețea capilară. În unele cazuri s-a găsit o stromă colagenă bogată, prezentînd hialinizare. Citoplasma celulelor neoplazice este abundentă și eozinofilă, citeodată cu aspect granular. Uneori este vacuolizată, sugerînd un conținut lipidic. Destul de frecvent, în citoplasmă s-a semnalat prezența granulelor de lipocrom. Nucleul este rotund, cu un nucleol voluminos și se aseamănă cu nucleii celulelor stromale luteinizate. În unele tumori, nucleii sînt neregulați, polimorfi cu o cromatină grosolană.

Stroma ovariană în afara tumorii și în ovarul opus conține cuiburi de celule stromale, luteinizate, foarte asemănătoare cu celulele tumorale. Ovarele pot să prezinte diferite grade de proliferare stromală.

Diagnosticul diferențial al luteomului stromal se face, în primul rînd, cu tumora de granuloasă luteinizată de care se deosebește printr-un aspect structural diferit și prin lipsa celulelor de granuloasă normale. Luteomul stromal se deosebește și de tecom la care celulele neoplazice sînt fusiforme, umplute cu grăsimi.

LUTEOMUL DE SARCINĂ

Termenul de luteom de sarcină se folosește pentru o varietate de tumori cu celule lipidice care apar în cursul sarcinii (Rice, 1969; Tucker, 1975). De fapt, sînt noduli hipertrofici, care iau naștere din celulele stromale luteinizate stimulate de gonadotrofinele corionice. Stimularea continuă a stromei ovariene de către hormonul pituitar luteinizant, care este crescut în sarcină, produce luteinizarea stromei și dezvoltarea luteoamelor de sarcină. Este posibil ca aceste leziuni hipertrofice să persiste și după sarcină, dînd naștere la luteoame stromale, deoarece au fost observate frecvent aspecte histopatologice de tranziție de la stroma ovariană la tumoră (Scully, 1964; Hughesdon, 1966; Sternberg, 1973).

Scanned with OKEN Scanner

III. TUMORI CU TIPURI CELULARE MASCULINE

ARENOBLASTOMUL (Androblastomul)

Arenoblastoamele sînt tumori rare, virilizante, caracterizate prin prezența de celule Leydig și celule Sertoli. Termenul de arenoblastom a fost dat de Meyer (1930) datorită caracterului lor virilizant.

Arenoblastoamele apar mai frecvent între 16 și 32 de ani și sînt foarte rare la bătrîni. Sînt însoțite de simptomatologia de defeminizare urmată de masculinizare, cu amenoree, hipertricoză, atrofia glandei mamare, hipertrofia clitorisului, îngroșarea vocii. Dispariția acestor fenomene după extirparea tumorii demonstrează că arenoblastomul este sursa hormonilor androgeni care produc virilism.

Arenoblastoamele, în majoritatea cazurilor, sînt benigne, dar există și forme maligne, orice arenoblastom putînd fi o tumoră potențial malignă. Simptomele de malignitate sînt : invazia capsulară, ascita, diseminare și metastaze în ovar, peritoneu, ficat, pulmon, schelet. Fenomenele de virilism care dispar după operație, reapar în caz de recidivă sau metastaze ; recidivele sînt de obicei precoce.

După teoria emisă inițial de Meyer (1930), arenoblastoamele s-ar dezvolta din celule embrionare nediferențiate rămase în regiunea hilară a ovarului din cursul dezvoltării embrionare. Aceste tumori repetă citoarhitectonica din diferite stadii ale gonadogenezei masculine. Această teorie este argumentată de existența diferitelor aspecte histopatologice de tranziție gradată de la tipurile nediferențiate stromale la tipurile înalt diferențiate, care reproduc imagini de tubi testiculari mărginiți de celule Sertoli.

Schiller (1953) emite ipoteza că celulele destinate să fie celule granuloase pierd caracterul lor feminin, prin pierderea unuia din cei doi cromosoni X, și se transformă în celule Sertoli. Însă investigațiile citogenetice au arătat că 70% din celulele tumorale au un echipament cromozomial feminin, constatare care nu este compatibilă cu ipoteza lui Schiller.

McKinlay (1957) susține că celulele granuloase și celulele Sertoli au o histogeneză comună, din cordoanele sexuale primitive. El sugerează că se poate produce conversia celulelor granuloase și tecale normal-estrogene în celule hilare și luteinizate capabile de secreție androgenă.

Studiile experimentale au relevat existența unor corelații histogenetice strînse între arenoblastom și tumorile de granuloasă. La șobolani s-au produs tumori care prezentau caracteristici morfologice de tumori granuloase și de androblastoame. Și la om, ginandroblastomul constituie

Scanned with OKEN Scanner

un exemplu de coexistență în aceeași tumoră a structurilor granuloase și androblastomatoase.

După Teilum (1958), arenoblastoamele și tumorile de granuloasă derivă din mezenchimul gonadal nediferențiat, cu un înalt grad de pluripotențialitate.

Astăzi se acceptă că aceste tumori iau naștere din țesutul ovarian stromal, de aceea se propune termenul generic de tumori stromale gonadice. Se pare că celulele mezenchimale ovariene sînt capabile de diferențiere ambivalentă în tumori difuze sau cordonale de tip granuloso-tecoluteinic sau de tip Leydig. Este posibil ca ele să se transforme în structuri tubulare, ca cele prezente în arenoblastom.

Făcînd studii *in vivo* și *in vitro*, Jonglay (1973) a arătat că arenoblastomul poate să sintetizeze testosteron din progesteron, devenind astfel sursa androgenilor care produc virilism.

A fost semnalată incidența familială a tumorilor ovariene virilizante și prezența lor cu alte neoplasme. Jensen (1974) a descris cazuri de arenoblastom ovarian asociat cu adenom tiroidian, iar Goldstein și Lamb (1970), un caz de gușă nodulară asociată cu arenoblastom. Deși factorii de mediu pot fi răspunzători de această incidență familială, mecanismul primar este mai curînd cel genetic, ca și la sindroamele neoplazice familiale Gardner și Peutz-Jegers.

Aspectul macroscopic (tabelul 5). Tumora este aproape întotdeauna unilaterală, mai frecventă în dreapta, de dimensiuni variate (1 — 20 cm), rotundă sau lobulată, dură, cu aspect de fibrom. Pe secțiune se vede un țesut gălbui-cenușiu. Cînd este mai voluminoasă poate să prezinte hemoragii și necroze și zone de ramolisment chistic. Tumora ia naștere în regiunile profunde ale ovarului și comprimă corticala.

Aspectul microscopic (tabelele 5,6) oferă împărțirea acestei tumori în trei forme histopatologice :

— *Forma adenomatoasă — înalt diferențiată.* În tumoră predomină leziuni adenomatoase, bine diferențiate, care seamănă cu tubii seminiferi fetali deoarece cavitatea lor este bordată de celule cilindrice, bine individualizate (Pl. XXII, 45). Unii tubi sînt dilatați și devin chistici. Se găsesc, de asemenea, și cordoane celulare, pline, care formează pe alocuri cavități, transformîndu-se în tubi. În interstiții se găsește stromă conjunctivă, care pe alocuri se aseamănă cu stroma ovariană. Rar se întîlnesc celule interstițiale și de aceea ea este numai rar asociată cu virilizarea.

— *Forma intermediară — cu o diferențiere mai puțin pronunțată.* Tumora este formată din cordoane celulare și tubi în asociere cu diferite grade de proliferare epitelială și stromală (Pl. XXIII, 46). Celulele Leydig sînt de obicei prezente, ele fiind sursa hormonilor androgeni, care dau simptome de masculinizare. Celulele Leydig tumorale sînt asemănătoare cu celulele Leydig normale, au forme poligonale, neregulate ; citoplasma este amfofilă mai mult acidofilă, clară în exoplasmă și foarte cromofilă în endoplasmă, care conține granulații brune. Alte celule sînt vacuolizate, vacuolele avînd un conținut siderofil și lipidic. Nucleul este sferic, excentric.

— *Forma sarcomatoasă— slab diferențiată.* Celulele tumorale invadează difuz stroma înconjurătoare (Pl. XXIII, 47). Majoritatea celule-

Scanned with OKEN Scanner

lor tumorale sînt asemănătoare cu fibroblaştii, au nuclei ovoizi şi marginile citoplasmatice indistincte. Ele proliferează în toate direcţiile. Frecvent se găsesc şi celule Leydig, poliedrice, cu nuclei rotunzi şi citoplasmă clară. Aceste celule sînt dispuse în mici grupuri, dînd un aspect glandular. Se observă, de asemenea, un tip celular intermediar care are caracterele ambelor tipuri celulare. Uneori se pot găsi şi celule gigante multinucleate.

Deşi Javert şi Finn (1951) reuşeşte să distingă histopatologic arenoblastoamele benigne de cele maligne, majoritatea anatomopatologilor cred că este imposibil să se formuleze un prognostic la aceste neoplasme disontogenetice. Prezenţa celulelor Leydig a fost, în majoritatea cazurilor, proporţională cu virilizarea, dar, în unele cazuri, s-a observat un virilism intens şi fără aceste celule. Celulele Sertoli fiind sursa principală de estrogeni în forma adenomatoasă, tumora, deşi are aspect masculin, secretă hormoni feminizanţi, iar îndepărtarea ei operatorie dă simptome de menopauză care pot fi lichidate prin administrarea estrogenilor.

Forma intermediară şi forma sarcomatoasă se disting prin efectul lor masculinizant datorită numărului mare de celule Leydig.

Aspectele histochimice. În arenoblastom s-a relevat o activitate intensă a acizilor hidroxibutiric, izocitric şi glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei în mici insule celulare dispersate între grămezile de celule tumorale. Deoarece aceste celule particulare au, de asemenea, o activitate intensă a esterazei nespecifice, ele au fost comparate cu celulele Leydig ale testiculului care prezintă aceleaşi caractere enzimatice.

Nu s-a observat apariţia unor aspecte histochimice caracteristice odată cu malignizarea tumorii (Woodruf, 1967), de aceea investigaţiile histochimice nu ajută la punerea diagnosticului de malignitate.

Aspectul electronomicroscopic. Cercetările ultrastructurii arenoblastoamelor au arătat că în celulele tumorale lipsesc detaliile citoplasmatice caracteristice pentru celulele Sertoli mature, ele se aseamănă cu precursorii lor mai puţin diferenţiaţi (Kempson, 1968; Jenson şi Fechner, 1969; Roth, 1974). Uneori s-au observat cristaloizi Reinke (Berendsen, 1969). Într-una din tumori s-au găsit cordoane de celule germinale (Talerman, 1972).

Într-un arenoblastom de formă sarcomatoasă, Murad şi colab. (1973) constată prezenţa a două tipuri celulare ale căror caractere sugerează o origine comună:

1) Celule fusiforme slab diferenţiate, cu nuclei alungiţi, membrană nucleară neregulată şi numeroase arii de heterocromatină în nucleu (Pl. XXIV, 48). În citoplasmă predomină reticulul endoplasmic agranular şi nu se găsesc structuri specializate.

2) Celule poliedrice, mai bine diferenţiate, formînd adesea structuri asemănătoare cu cele granulare, cu nuclei rotunzi sau ovoizi şi cromatină distribuită uniform. Citoplasma lor cuprinde un reticul endoplasmic sărac şi rare mitocondrii, cu puţine creste. Frecvent se găsesc picături lipidice şi structuri fibrilare laminate ca cele descrise de Berendsen (1969) (Pl. XXIV, 49). Celulele poliedrice sînt legate între ele prin desmozomi.

În afară de aceste două tipuri de celule tumorale, se găsesc şi celule de tip intermediar (Pl. XXV, 50), care conţin picături lipidice cu o structură fibrilară ca a celulelor poliedrice. Aderarea dintre celulele

adiacente se face prin desmozomi. În citoplasmă s-au observat particule asemănătoare cu cele virale. Deoarece în formele maligne ale arenoblastoamelor nu s-au observat modificări caracteristice, investigațiile ultrastructurale sînt mai puțin utile pentru diagnostic.

Aspectul citogenetic. Relevă modificări caracteristice pentru formele benigne și maligne, prezentînd astfel o utilitate importantă pentru diagnostic (fig. 8). Prin corelarea aspectelor morfologice cu structura citogenetică, am clasificat arenoblastoamele în trei categorii :

1) Tumori cu aspect adenomatos înalt diferențiat, cu puține mitoze, avînd o structură diploidă normală.

2) Tumori cu diferențiere histopatologică mai puțin pronunțată, un număr mai mare de mitoze, pe lîngă metafazele normale, observîndu-se și unele metafaze hipodiploide și hiperdiploide și cîteva metafaze hipotetraploide.

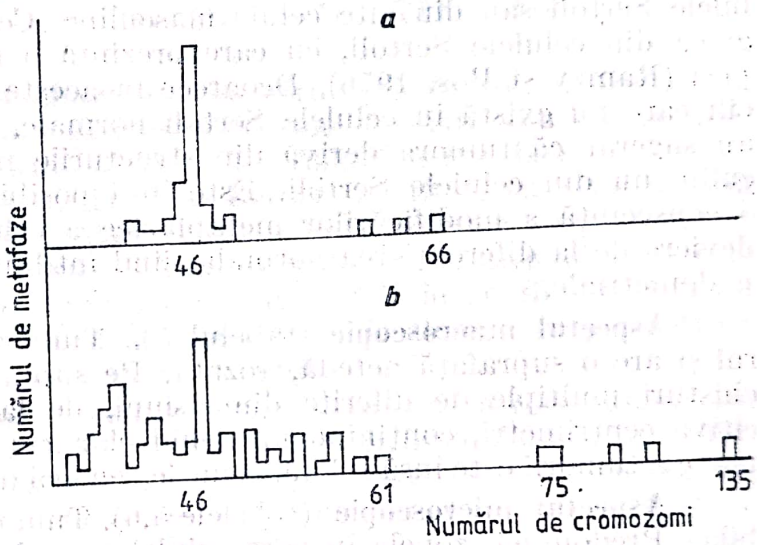


Fig. 8. — Histogramele distribuției numărului cromozomial în două arenoblastoame : a) formă diferențiată, b) formă nediferențiată.

3) Tumori cu aspect sarcomatos, avînd un mare număr de mitoze. La analiza citogenetică se constată o distribuție largă a numărului de cromozomi, cu predominanța valorilor hipotetraploide ; se găsesc și metafaze multiploide.

Culturi de țesuturi. Tumorile din prima și a doua categorie prezintă o creștere săracă, pe cînd cele din a treia categorie cresc bine *in vitro*. În cultură predomină celulele anaplazice mari, cu nuclei rotunzi sau neregulați, citoplasmă slab delimitată, prezentînd frecvent un aspect vacuolat, spumos. Creșterea este uni- sau multistratificată, cu goluri. Se găsesc numeroase celule gigante și mitoze atipice (Pl. XXV, 51).

Analiza citogenetică a culturilor relevă o dispersie mai largă a numărului de cromozomi și creșterea numărului metafazelor multiploide.

TUMORA CU CELULE SERTOLI

Tumora cu celule Sertoli, denumită și androblastom tubular sau adenom testicular ovarian, este o tumoră înalt diferențiată, formată din celule Sertoli care mărginesc tubii sau cordoane asemănătoare cu ale

Scanned with OKEN Scanner

testiculului prepuberal. În stroma înconjurătoare pot fi prezente celule Leydig. Această tumoră a fost descrisă pentru prima dată de Pick (1905), care îi dă denumirea de adenom testicular al ovarului, considerînd că provine din porțiunea testiculară a ovotestisului. Termenul de tumoră cu celule Sertoli a fost dat ulterior, de Morris și Scully, în 1958.

Sînt tumorii rare, prezente la copii sau la adulți sub 30 de ani. În general sînt benigne, dar s-au descris și unele cazuri cu evoluție malignă (Hopkins, 1969).

De obicei, aceste tumori secretă estrogeni și pot să producă pubertate precoce, hiperplazie endometrială sau metroragii, dar în unele cazuri secretă androgeni.

Histogeneza acestor tumori a fost mult discutată, sugerîndu-se, de către diverși cercetători, diferite origini : din stroma ovariană, din celulele granuloase, din rămășițele cordoanelor sexuale primare, din celulele Sertoli sau din alte celule masculine. Cea mai plauzibilă pare originea din celulele Sertoli, cu care prezintă o mare asemănare microscopică (Ramzy și Bos, 1976). Deoarece în aceste tumori s-au găsit, uneori, cili care nu există în celulele Sertoli normale. Kalderson și Tucci (1972) au sugerat că tumora derivă din structurile mezonefrice orientate masculin, nu din celulele Sertoli. Este însă posibil ca apariția cililor să fie o consecință a modificărilor metaplazice a celulelor Sertoli, o asemenea deviere de la diferențierea normală fiind întîlnită și în adenocarcinoamele endometriale.

Aspectul macroscopic (tabelul 5). Tumora înlocuiește întreg ovarul și are o suprafață netedă, rozată. Pe suprafața de secțiune se găsesc chisturi multiple de diferite dimensiuni, de la cîțiva milimetri pînă la cîțiva centrimetri, conținînd un lichid clar sau hemoragic. Cea mai mare parte a tumorii este însă solidă, cenușie, cu arii de hemoragie și necroză.

Aspectul microscopic (tabelele 5,6). Tumora are o structură variabilă. Predomină zonele în care celulele neoplazice formează tubi mărginiți de celule cilindrice, stratificate și pseudostratificate (Pl. XXVI, 52). Aceste celule au nuclei ovalari, uniformi, cu o cantitate moderată de cromatină și cu nucleoli mici. Ocazional, se pot găsi și formațiuni papilare acoperite de un epiteliu cilindric, cu o bază formată din țesut fibros. Spațiile glandulare și cordoanele sînt separate printr-o stromă ovariană săracă și fibroasă, cu zone de hiperplazie și luteinizare. În unele zone se observă hemoragii și necroze întinse. Uneori, tumora poate avea o structură mai puțin diferențiată. Ea este formată, în mare parte, din grămezi și cordoane de celule uniforme, cu o cantitate moderată de citoplasmă. Nucleii acestor celule sînt sferici, uniformi, veziculari și au nucleoli mici. Mitozele sînt rare și au un aspect normal. Citoplasma poate să prezinte o ușoară vacuolizare datorită prezenței materialului lipidic. Unele celule pot să aibă o citoplasmă eozinofilă, palidă. Grupele de celule sînt separate printr-o stromă săracă, conținînd vase sanguine. Nu se găsesc celule interstițiale Leydig sau tecale.

Aspectul electronomicroscopic (Ramsy și Bos, 1976). Celulele tumorale de tip Sertoli prezintă o serie de caractere specifice celulelor Sertoli normale : interdigitații ale membranelor celulare, prezența desmozomilor și a joncțiunilor strînse între celulele de același tip, nucleii nere-

gulaţi, prezentînd adînciturі profunde. Prezenţa unui reticul endoplasmic neted şi rugos, a materialului lipidic care leagă membranele şi a unui aparat Golgi bine dezvoltat (Pl. XXVI, 53) indică coexistenţa unei funcţii secretoare.

Dintre trăsăturile care deosebesc celulele tumorale de celulele Sertoli normale amintim absenţa în celulele tumorale a structurilor înalt diferenţiate, cum sînt cristalele Charcot-Bottchner şi filamentele citoplasmatice, ceea ce se poate explica prin pierderea diferenţierii celulelor prin malignizare.

Celulele stromale au o ultrastructură asemănătoare cu a fibroblaştilor normali şi sînt asociate cu unele fibre imature de colagen. Ele au un reticul endoplasmic sărac şi mitocondrii puţine.

TUMORA CU CELULE LEYDIG — DE TIP HILAR

Este o tumoră masculinizantă, cu structură foarte omogenă, asemănătoare cu aceea a unei glande endocrine formată din celule mari, umplute cu lipide, înconjurate de o reţea capilară foarte bogată. Tumora a fost descrisă pentru prima dată de Berger, în 1942, care i-a atribuit o origine din celulele Leydig hilare (celule simpaticotrope Berger). Aceste celule se găsesc în mod normal în hilul ovarului şi se aseamănă cu celulele Leydig ale testiculului uman. Ele sînt în relaţie cu fibrele nervoase mielinice, motiv pentru care au fost denumite de Berger simpaticotrope, atribuindu-li-se o origine din sistemul cromafin.

Investigaţiile ulterioare au confirmat ipoteza că aceste tumori sînt formate din celulele Leydig din hil, care sînt vestigii ale dezvoltării embrionare (Sternberg, 1949; Boivin, 1965). În favoarea acestei ipoteze pledează aspectul nucleilor, incluziunile eozinofile din citoplasmă, prezenţa pigmenţilor bruni, frecvenţa fibrelor mielinice în contact cu tumora, prezenţa cristaloizilor Reinke.

Investigaţiile hormonale indică producţia de către tumoră a testosteronului. De asemenea, se relevă o creştere a 17-cetosteroizilor, în special androsteronului şi etiocolanonului.

Aspectul macroscopic (tabelul 5). Tumora are un volum mic, cîteodată e limitată la un mic nodul situat în hil.

Aspectul microscopic (tabelele 5, 6) reproduce imaginea unei glande endocrine. Apare ca o masă celulară omogenă formată din celule separate printr-o reţea capilară fină. La periferie, celulele se aranjează în travee sau în insule dispuse într-o stromă săracă.

Celulele tumorale sînt mari, cu un contur poliedric, strîns legate unele de altele, formînd plaje difuze. În zonele trabeculare sau în insulele mici, aceste celule recapătă conturul lor ovoid sau sferic. Citoplasma este abundentă, nucleii sînt rotunzi şi bogaţi în cromatină; se găsesc 1—2 nucleoli. Dimensiunile nucleilor pot fi variabile; se pot găsi şi celule multinucleate. Aspectul citoplasmei variază în funcţie de volumul celulei: în celulele relativ mici, ea este intens şi omogen acidofilă; cu cît volumul celulei este mai mare, zona omogen acidofilă se localizează în jurul nucleului, citoplasma fragmentîndu-se în vacuole mai mult sau mai

Scanned with OKEN Scanner

puțin voluminoase, cu conținut acidofil care îi dau celulei un aspect granular caracteristic. Unele vacuole conțin grăsimi. În unele celule se pot găsi cristaloizi Reinke sau granulații de pigment brun.

TUMORA CU CELULE LEYDIG — DE TIP NEHILAR

Este o tumoră rară care apare la menopauză formată din celule Leydig derivate din stroma ovariană benignă, asociată cu fenomene de masculinizare (Taylor și Norris, 1967; Roth și Sternberg, 1973).

Histogeneza acestor tumori a fost mult discutată. Teilum (1949) a emis primul ipoteza că unele tumori ovariene cu celulele Leydig derivă din mezenchimul gonadei. Ulterior, Roth și Sternberg (1973) au ajuns la concluzia că tumorile Leydig nehilare pure, tumorile stromale Leydig, luteoamele stromale și tumorile tecale derivă din stroma ovariană matură. Faptul că aceste tumori iau naștere în stroma ovariană în preajma menopauzei, cînd există de obicei hiperplazie stromală, vine în sprijinul acestei concepții.

Faptul că stroma ovariană adultă poate fi la originea diferitelor tumori masculinizante sau feminizante a fost demonstrat experimental prin grefa ovarului în splina femelelor de șoarece sau prin iradierea totală a animalului.

Aspectul macroscopic (tabelul 5). Se găsește un singur nodul tumoral bine circumscris, dar neîncapsulat, localizat în porțiunea medulară a ovarului, fără să intereseze hilul.

Aspectul microscopic. Tumora este formată din celule poligonale (tabelele 5,6), cu nuclei veziculari și nucleoli distincți. Celulele conțin cantități variabile de lipide; unele celule sînt vacuolizate. Celulele tumorale sînt aranjate difuz sau în cuiburi și cordoane separate de o stromă fibroasă fină, conținînd o rețea capilară bogată. În celule s-au găsit cristaloizi Reinke de diferite dimensiuni și granule rare de pigment lipofuscină.

Aspectele electronomicroscopice ale tumorilor de tip hilar și nehilar (Green, 1966; Kempton, 1968; Mercov, 1971; Ishida, 1977). Citoplasma celulelor tumorale conține un reticul endoplasmic neted abundent, numeroase mitocondrii cu creste tubulare, picături lipidice, corpi denși lizozomali și vîrtejuri membranoase concentrice. În celulele Leydig s-au găsit cristaloizi Reinke (Pl. XXVII, 54) și granule de pigment. Kempson a constatat că tumora este formată din celule întunecoase, care se aseamănă ultrastructural cu stroma ovariană și celule clare asemănătoare cu celulele hilare. Ishida (1977) a observat că între celulele tumorale există sisteme canaliculare intercelulare, care continuă cu sistemele canaliculare periferice situate la marginea externă a insulelor de celule tumorale. Aceste sisteme și microfilamente citoplasmatice vin în sprijinul histogenezei tumorii din stroma ovariană.

TUMORA CU CELULE STROMALE ȘI CELULE LEYDIG

Este o tumoră benignă formată din noduli de celule Leydig și proliferare stromală neoplazică. Apare în perioada menopauzei din stroma

Scanned with OKEN Scanner

ovariană matură și produce cantități semnificative clinic de androgeni și cîteodată estrogeni. Tumora a fost descrisă de Sternberg și Roth, în 1973.

Astăzi este acceptată concepția că tumorile cu celule stromale și celule Leydig, tumorile tecale, tecoluteinoamele, luteoamele stromale și tumorile cu celule Leydig pure sînt derivate din stroma ovariană matură și se dezvoltă din hiperplazia stromală difuză sau focală. Absența nervilor amielinici adiacenți celulelor Leydig în stroma ovariană sugerează că aceste celule nu sînt o extensie în stromă a celulelor Leydig hilare, care întotdeauna se însoțesc de nervi, denumite celule simpaticotrope Berger. Posibil că nervii servesc ca inductor care influențează diferențierea celulelor Leydig în aceste tumori.

Aceste tumori trebuie separate de tumorile cu celule Sertoli și celule Leydig, de origine blastemică, fiindcă ele conțin elemente imature care au un potențial de a se diferenția în orice direcție.

Aspectul macroscopic (tabelul 5). Tumora cu celule stromale și celule Leydig se găsește în general, în porțiunea medulară a ovarului, dar interesează și unele arii corticale. Regiunea medulară este înlocuită de o masă confluentă de noduli galbeni, mari, iar regiunea corticală este formată din țesut polimorf gri-roz, cu numeroși noduli gri-galbeni.

Aspectul microscopic (tabelele 5, 6). Tumora este formată din celule stromale fusiforme, aranjate fasciculat, între care se găsesc noduli de celule poligonale Leydig. Celulele Leydig au un aspect uniform, cu citoplasma eozinofilă granulară și nuclei veziculari, cu nucleoli distincți. În citoplasmă se găsesc rari cristaloizi Reinke caracteristici pentru celulele Leydig. În unele celule, cristaloizii sînt numeroși. Cristaloizii Reinke sînt alungiți, de 10—20 μ, bine delimitați, hialini, cu capetele rotunde sau dreptunghiulare și colțurile cîteodată boante, uneori cu o despicătură longitudinală care străbate cristalul. Ei se colorează cu eozină și sînt înconjurați de un spațiu clar. Unele celule conțin pigmentul lipofuscină. Componenta stromală se aseamănă, în unele zone, cu o tumoră cu celule tecale, iar în altele, formarea de colagen dă tumorii un aspect de fibrom. Coloratia Sudan-IV relevă prezența de lipide abundente în stromă.

Stroma ovariană care înconjură tumora prezintă o hiperplazie marcată, cu formare de noduli, și ocazional, grămezi de celule poligonale, eozinofile, cu aspect luteinic. Alături de aceste zone se găsesc zone cu neoplazie stromală, cu celule mai mari și arhitectura normală a ovarului alterată. Hilul ovarian nu este afectat de tumoră, iar celulele hilare sînt normale.

Ovarul opus prezintă hiperplazie stromală moderată, fără anomalii ale celulelor hilare.

GINANDROBLASTOMUL

Ginandroblastomul este o tumoră foarte rară formată din tipuri celulare gonadice masculine și feminine în care coexistă celulele de granuloasă, cu corpi Call-Exner, și tubii bordați de celulele Sertoli. Este o tu-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 5

Comparația caracterelor tumorilor de ovar cu tipuri celulare masculine

Denumirea tumorii	Aspectul macroscopic	Aspectul microscopic		Alte caractere	Evoluția clinică
		Forma histopatologică	Tipul celular		
Arenoblastom	Masă mică, cenușie, cu hemoragii și necroze	Adenomatoasă, intermediară, sarcomatoasă	Celule Sertoli Celule Leydig	—	Benignă sau malignă
Tumoră cu celule Sertoli	Masă mică, netedă, rozată, cu chisturi multiple	Structuri tubulare și cordonale	Celule Sertoli	—	Benignă
Tumoră cu celule Leydig (tip hilar)	Nodul unic, bine circumscris, localizare hilară	Aspect de glandă endocrină	Celule Leydig	Legătură cu fibrele nervoase amielinice	Benignă
Tumoră cu celule Leydig (tip nehilar)	Nodul mic, bine circumscris, localizare medulară	Aspect de glandă endocrină	Celule Leydig	—	Benignă
Tumoră cu celule stromale și celule Leydig	Noduli multipli, galbeni, confluenți	Hiperplazie stromală, cu mici insule de celule Leydig	Celule stromale Celule Leydig	Prezență de lipide abundente în stroma tumorii	Benignă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 6

Comparație între caracterele microscopice și ultrastructurale ale celulelor Sertoli și Leydig din tumorile de ovar cu tipuri celulare masculine

Caracterele microscopice și ultrastructurale	Celule Sertoli	Celule Leydig
Forma celulelor	Rotundă	Poligonală
Nucleul	Sferic, vezicular, uniform, cu nucleol mic	Rotund, bogat în cromatină
Citoplasma	Vacuolizată, uneori	Cu incluziuni eozinofile
Membrana celulară	Interdigitații cu desmozomi	Sisteme canaliculare intercelulare care se continuă cu sisteme canaliculare celulare periferice mărginite de membrana celulară
Cili, microvili	Cili, în unele celule	Microvili
Conturul nuclear	Neregulat cu despicături	Neregulat
Reticulul endoplasmic neted și rugos	Moderat pînă la abundent	Abundent
Aparatul Golgi	Bine dezvoltat	Bine dezvoltat
Lizozomii	Numeroși	Numeroși corpi denși — lizozomi
Incluziuni citoplasmatice, lipidice	Prezente	Numeroase
Vîrtejuri membranoase concentrice	Absente	Prezente
Cristaloizii Reinke	Absenți	Prezenți
Filamente citoplasmatice	Nu s-au găsit	Prezente

moră stromală a cordoanelor sexuale cu tipuri celulare mixte, avînd un aspect microscopic de arenoblastom și foliculom. Această tumoră se întîlnește la vîrsta adultă.

A fost descrisă pentru prima dată de Meyer, în 1930.

Are o funcționalitate endocrină dublă, masculinizantă și feminizantă.

Scanned with OKEN Scanner

IV. TUMORI EMBRIONARE

TERATOMUL

Teratomul este un neoplasm format din multiple țesuturi reprezentante ale celor trei foițe embrionare, cu o creștere progresivă, necoordonată. Localizarea cea mai obișnuită a teratomului benign sau malign este ovarul (Woodruff, 1968 ; Berry, 1969 ; Caruso, 1971 ; Kurman, 1976 b).

Teratoamele pot fi, în general, împărțite în solide sau chistice, benigne sau maligne. Teratoamele chistice sînt aproape întotdeauna tumori benigne care se malignizează rar, iar teratoamele solide sînt mai frecvent tumori maligne.

În privința originii lor există două teorii :

1) *Teoria blastomerică*, după care teratoamele iau naștere din țesuturi embrionare heterotopice plasate greșit sau supranumerare, aceste țesuturi anormale putînd să rămînă dormante luni și ani de zile și să-și recupereze fertilitatea numai în perioada adultă. Teratomul este astfel o tumoră congenitală, multitisulară, monozigotă, geamănă cu gazda. 2) *Teoria partenogenetică*, care susține că embrioamele iau naștere prin multiplicarea partenogenetică a celulelor sexuale, situate în mod normal în gonade sau care devin ectopice în cursul migrării lor la începutul dezvoltării embrionului (Nicod, 1945).

Teratogeneza experimentală. Din gonadele femelei de șoarece s-au recoltat teratocarcinoame transplantabile subcutan pe care s-a studiat teratogeneza (Pierce, 1961 ; Meyer, 1970 ; Schuler, 1975 ; Damjanov, 1976 ; Stevens, 1976). Celulele carcinomatoase embrionare ale acestor teratocarcinoame au fost celulele-sușă multipotente care au dat naștere la structurile diferențiate ale tumorii. Explantate *in vitro*, ele au rămas multipotente timp îndelungat, dînd naștere la diferite țesuturi somatice atunci cînd au fost grefate *in vivo*. Prin inocularea lor intraperitoneală s-au produs lichid ascitic și corpuri embrioide, care sînt mici chisturi asemănătoare cu stadiile embriogenezei. Aceste rezultate experimentale sprijină ipoteza că teratocarcinoamele iau naștere din celule-sușă maligne nediferențiate.

Pe de altă parte, prin transplantare la șoareci adulți de embrioni foarte tineri, ei se dezorganizează și continuă să crească, formînd tumori asemănătoare cu teratoamele (Damjanov, 1971). Și acest fapt vine în sprijinul ipotezei că teratoamele iau naștere din celulele care în viața embrionară s-au sustras influenței organizatorului primar, rămînînd totipotente.

Scanned with OKEN Scanner

Teratomul benign chistic (chistul dermoid).

Teratoamele benigne chistice se găsesc la paciente de toate vîrstele, mai frecvent însă în decadele a 2-a și a 3-a. Aceste tumori formează 5—10% din tumorile chistice de ovar (Marcial-Rojas, 1958).

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Tumora este rotundă sau ovoidă, cu mai puțină tendință la lobulație decît chistadenoamele, capsula ovariană este netedă fără papile. Culoarea variază de la gri la galben-oranj, roșu, în funcție de grosimea peretelui și de culoarea lichidului chistic. Consistența este inconstantă în funcție de vîscozitatea lichidului chistic. Cavitatea este, de obicei, plină cu o masă semilichidă cu fire de păr, dinți, celule descuamate, grăsimi. Peretele chistului este format dintr-o membrană netedă, pe peretele intern putînd fi găsite 1—2 protuberanțe. Polipul chistului variază ca formă și structură, avînd o suprafață vîscoasă și citeodată prelungiri secundare care evocă diferite părți fetale. Secțiunile făcute prin polip relevă un număr mare de diferite structuri.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Peretele chistului este acoperit la interior de epiderm, fără glande și peri, sub care se găsește o membrană formată dintr-un țesut conjunctiv dens. La exterior se găsește un înveliș mezotelial. Polipul este format din toate reprezentantele țesuturilor ectodermice, mezodermice și endodermice. Cea mai mare incidență o au țesuturile derivate din ectoderm (99%) (pl. XXVII, 55). Pielea și în special epiteliul pavimentos stratificat constituie componenta aproape nelipsită a teratoamelor benigne chistice. Dinții se găsesc liberi în cavitatea chistică sau pot fi inclavați în protuberanțele lui Rokitansky. Țesutul adipos, cartilajul hialin și osul se întîlnesc frecvent. Mult mai rar se găsesc : glia bine diferențiată, celule ganglionare, pachete nervoase, corpusculi Paccini și țesut cerebral. Epiteliul gastrointestinal este prezent uneori sub formă de epiteliu cilindric înalt cu nuclei situați bazal sau de celule în inel cu pecete destinse de mucină.

Teratomul benign solid

Este o entitate rară, dar recunoscută și descrisă de Peterson (1956 b). Calificativul de solid nu este tocmai potrivit, deoarece macroscopic aceste tumori par solide, dar microscopic au ca trăsătură caracteristică prezența de numeroase microchisturi. Denumirea de teratom solid este însă dată comparativ cu teratomul chistic în care cea mai mare parte a tumorii este un chist. În aceste tumori se găsesc aceleași țesuturi diferențiate ca în teratoamele benigne chistice.

Teratomul malign chistic (chistul dermoid malignizat)

Deși chisturile dermoide sînt aproape întotdeauna tumori benigne, în unele cazuri ele se malignizează (Peterson, 1957). Deoarece ele pot să conțină diferite țesuturi, derivate din cele trei foițe embrionare, se pot dezvolta diferite tipuri de cancer. Carcinomul pavimentos este tipul cel mai obișnuit (Peterson, 1956 a), iar adenocarcinoamele, carcinoamele, carcinoidele și melanoamele sînt forme rare.

Transformarea malignă a chisturilor dermoide se face la orice vîrstă, în special în decadele a 5-a și a 6-a. Ca simptomatologie se observă o creș-

Scanned with OKEN Scanner

tere mai accentuată a tumorii. Existența aderențelor la structurile pelvine din jur, îngroșarea pereților chistului, nodulii, ariile de hemoragie și necroza impun tratamentul chirurgical. În unele cazuri, diagnosticul poate fi dat numai de examenul microscopic. Invazia directă a structurilor pelvine adiacente și intestinului este modul cel mai frecvent de diseminare ; uneori poate să existe și diseminare limfatică sau hematogenă.

În rare cazuri se poate produce malignizarea a două țesuturi diferite ale chistului dermoid (Kelley, 1961). S-au descris și tumori combinate, disgerminomul, seminomul și teratomul malign (Friedman, 1970).

Teratomul malign solid (teratoblastomul)

Termenul de teratom solid se folosește pentru tumorile cu componente solide întinse, care conțin o mare varietate de țesuturi, avînd originea în două sau trei straturi germinative (Novak, 1948 ; Breen, 1963). Aceste tumori sînt, în general, unilaterale, creșterea lor fiind adeseori extraordinar de rapidă, atingînd dimensiuni considerabile.

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Tumora apare ca o masă mare, lobată, încapsulată, cu o suprafață multicoloră, datorită modificărilor degenerative, hemoragiei și chisturilor de diferite dimensiuni. Pe secțiune, pe lîngă segmentele moi medulare, se găsesc porțiuni dure, cartilaj și os. Este caracteristică prezența a numeroase chisturi, mici, care conțin lichid seros, mucinos sau material sebaceu. Focarele de hemoragie, necroză sau lichefiere sînt frecvente.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Tumora poate fi formată în întregime din țesuturi mature, dar în alte cazuri se pot întîlni diferite varietăți de țesut embrionar. În majoritatea cazurilor se găsesc derivatele celor trei foițe blastodermice, care pot să prezinte diferențe accentuate privind gradul lor de dezvoltare. Cel mai frecvent se observă un amestec de celule germinale slab diferențiate și componente bine diferențiate cum ar fi epiteliul de tip respirator, epiteliul pavimentos keratinizat, cartilajul ; de asemenea, neuroepiteliul primar, țesutul conjunctiv embrionar sau glia embrionară care pot să prezinte aspecte reminiscente ale neuroblastomului, meduloblastomului sau glioblastomului multiform. Pot fi prezente arii de carcinom embrionar, coriocarcinom, mezonefrom sau disgerminom. În teratoamele maligne se găsesc frecvent celule gigante (Pl. XXVIII, 56, 57).

Thurlbeck și Scully (1960) fac următoarea clasificare a teratoamelor solide de ovar, după gradul lor de diferențiere :

Gradul 0 — toate celulele sînt diferențiate ;
Gradul 1 — majoritatea celulelor sînt diferențiate, cu excepția unor mici focare de țesut embrionar ;
Gradul 2 — țesutul embrionar este prezent în cantitate moderată, celulele prezentînd atipii și activitate mitotică ;
Gradul 3 — în tumoră predomină țesutul embrionar cu atipii celulare și activitate mitotică intensă.

Această clasificare are valoare pentru evoluția bolii : tumorile de gradul 0 și 1 au o evoluție favorabilă, iar tumorile de gradul 3 și 4 o evoluție nefavorabilă. Este greu de diferențiat teratomul solid benign

Scanned with OKEN Scanner

de cel malign deoarece în unele tumori bine diferențiate poate apărea o creștere rapidă, nelimitată.

Diseminarea. Metastazele apar inițial în cavitățile pelvină și abdominală, mai rar în plămîni și alte organe la distanță. Microscopic, în majoritatea cazurilor, ele au o structură complexă, fiind formate din țesuturi reprezentante ale diferitelor straturi germinative; în unele cazuri pot să fie carcinoame pure. Foarte rar s-au descris metastaze cu aspect de sarcoame sau neuroepitelioame. Numeroși autori au relevat că țesutul cerebral este o componentă predominantă a teratomului malign, care recidivează și metastazează. Tendința la metastazare a elementelor neurogliale, în aparență bine diferențiate, este una dintre problemele cele mai obscure în biologia acestor tumori.

Aspectul electronomicroscopic. Luse și Vietti (1968) descriu ultrastructura unui teratom malign ovarian recidivat, cu o creștere rapidă, dar care prezenta un aspect histopatologic benign.

Porțiunile de tumoră studiate conțineau creier, nervi periferici, celule pigmentate din coroidă, mușchi neted, cartilaj, epiteliu pavimentos, ciliat, pseudostratificat și stratificat. Creierul teratomatos a avut ultrastructura creierului normal. S-a relevat însă prezența neuritelor cu un număr crescut de mitocondrii mici și a altor neurite acoperite cu corpi denși (Pl. XXIX, 58), a mitocondriilor în degenerare și a veziculelor, care sînt modificări degenerative găsite și în creierul senil. În unele vase din tumoră s-au găsit trombusuri oclusive, arătînd că modificările degenerative observate pot fi datorate anoxiei (Pl. XXIX, 59).

Celulele pigmentate care erau în contiguitate cu structurile identificate ca retină aberantă conțineau abundente granule citoplasmatice cu melanină. Fibrele musculare striate mari conțineau numeroase vezicule de pinocitoză.

Celulele cilindrice ciliate erau aranjate într-un epiteliu pseudostratificat separat de țesuturile adiacente printr-o membrană bazală distinctă. Citoplasma apicală forma numeroși microvili fini, răspîndiți printre cilii aranjați regulat. A predominat o variantă celulară neobișnuită la care membrana citoplasmatică se întindea peste 2—5 cili, separîndu-i de vecinii lor (Pl. XXX, 60). Nu se cunoaște încă semnificația apariției acestor cili anormali. Cuiburile de celule epiteliale prezentau perle cu cheratinizare centrală sau erau chistice. Celulele aveau glicogen abundent și erau legate unele de altele prin desmozomi între prelungirile spinoase. Spre deosebire de ceea ce se întîmplă la celulele normale, aceste prelungiri se intricau frecvent. Celulele care delimitau cavitățile chistice aveau un aspect atipic.

Investigarea electronomicroscopică mai detaliată a acestor tumori ar putea avea utilitatea pentru diagnostic în cazurile în care există dubii asupra malignității tumorii.

Aspectul histochimic. Investigațiile histochimice au relevat faptul că țesuturile din chisturile dermoide ale ovarului au caracteristici enzimatice identice cu acelea ale țesuturilor normale omologe. Un caracter remarcabil este prezența în epiteliul pavimentos din chisturile dermoide a celulelor mici, dendritice, cu o intensă activitate alcalin-fosfatazică. În teratomul ovarian malign, activitatea enzimelor investigate

Scanned with OKEN Scanner

este uniform scăzută, ceea ce ar putea constitui un element util pentru diagnosticul de malignitate al acestor tumori.

Aspectul citogenetic relevă existența unor diferențe structurale. Astfel, unele tumori au prezentat o structură diploidă normală, altele, pe lîngă metafazele diploide, au prezentat și unele metafaze anormale aneu-

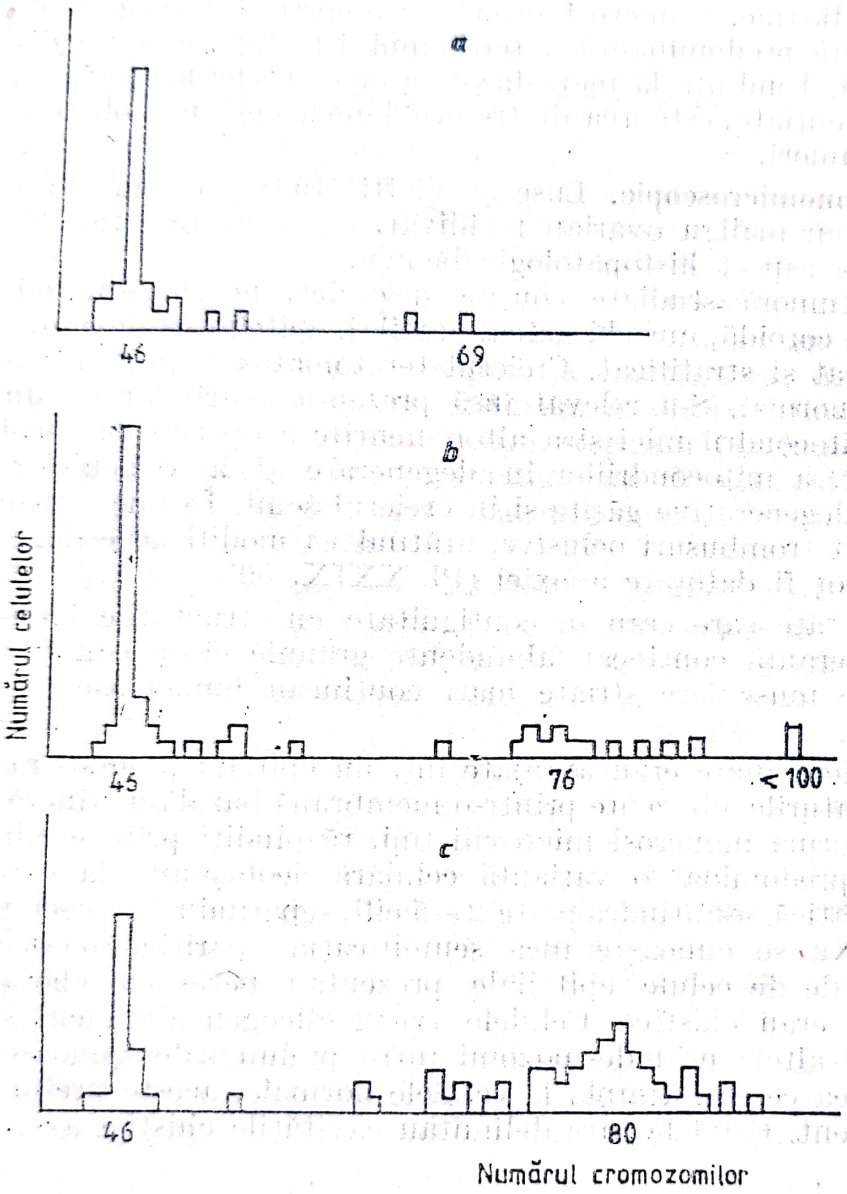
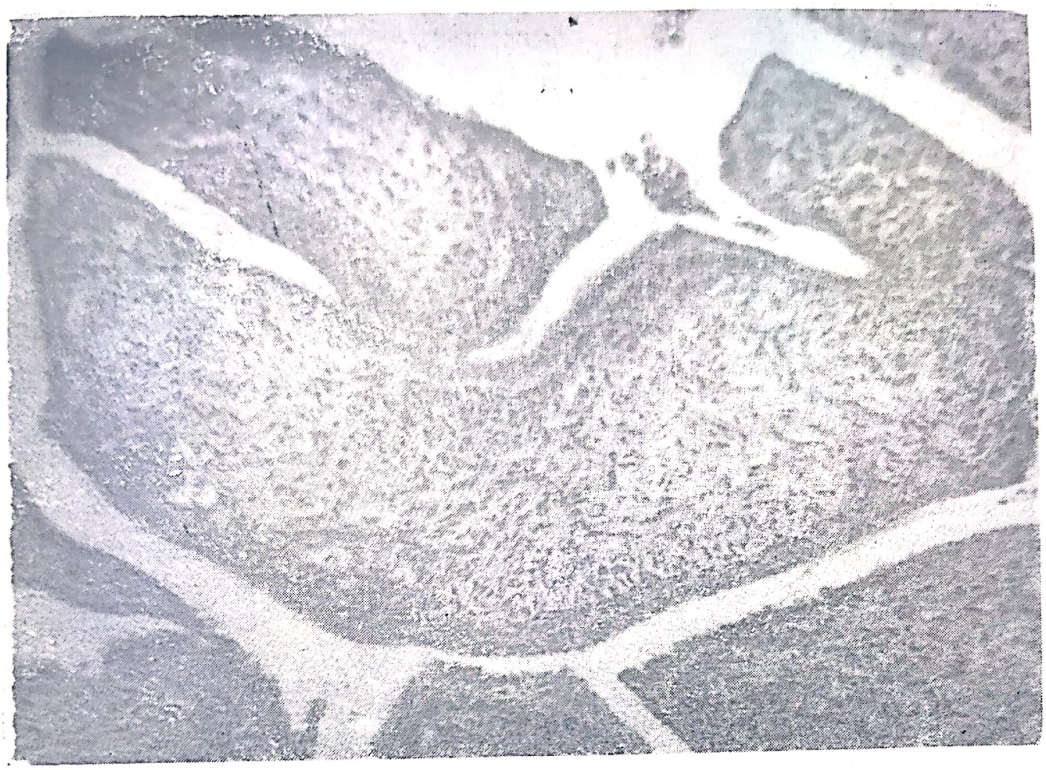


Fig. 9. — Histogramele distribuției numărului cromozomial într-un chist dermoid cu malignizare incipientă (a) și două teratocarcinoame (b și c).

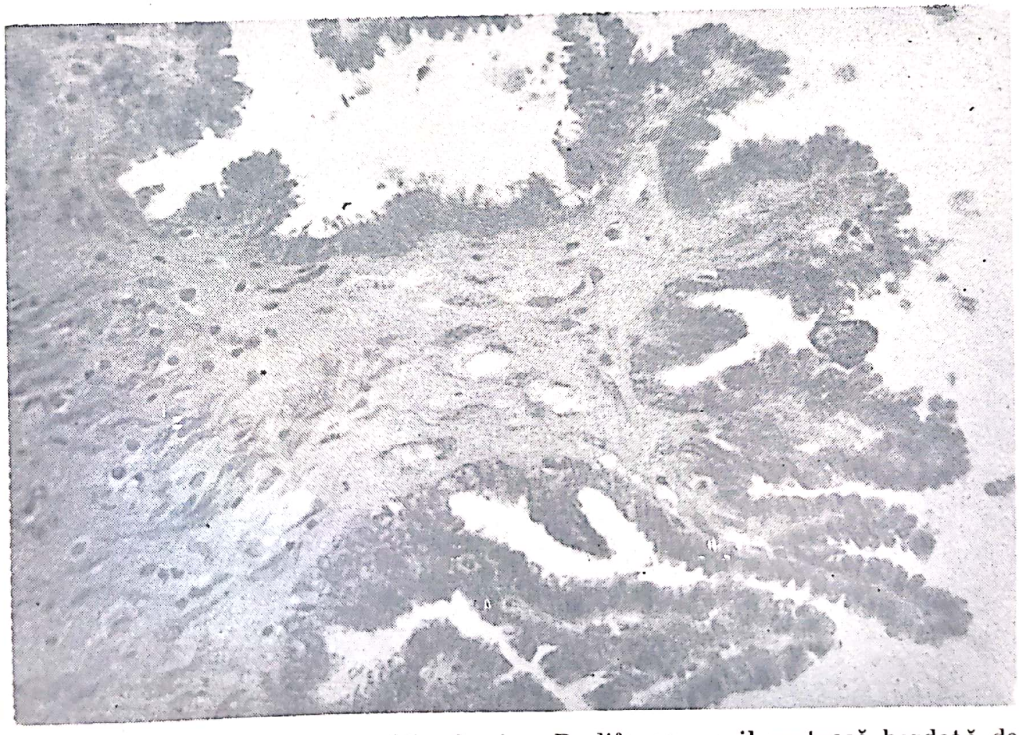
ploide, iar în altele au predominat metafazele tumorale poliploide și multiploide (fig. 9).

Corelarea aspectului morfologic al acestor tumori cu structura lor citogenetică sugerează existența a trei stadii evolutive morfocitogenetice:

Stadiul 1 — teratom benign, fără atipii morfologice și cu o structură citogenetică diploidă normală;



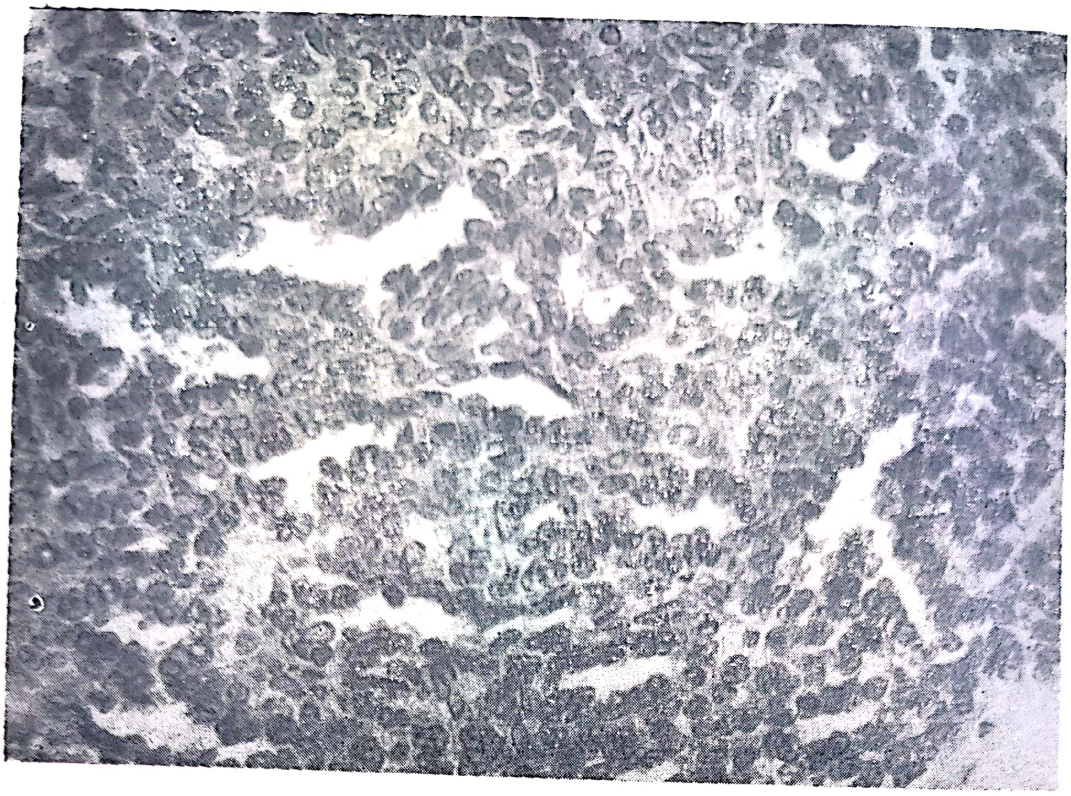
1



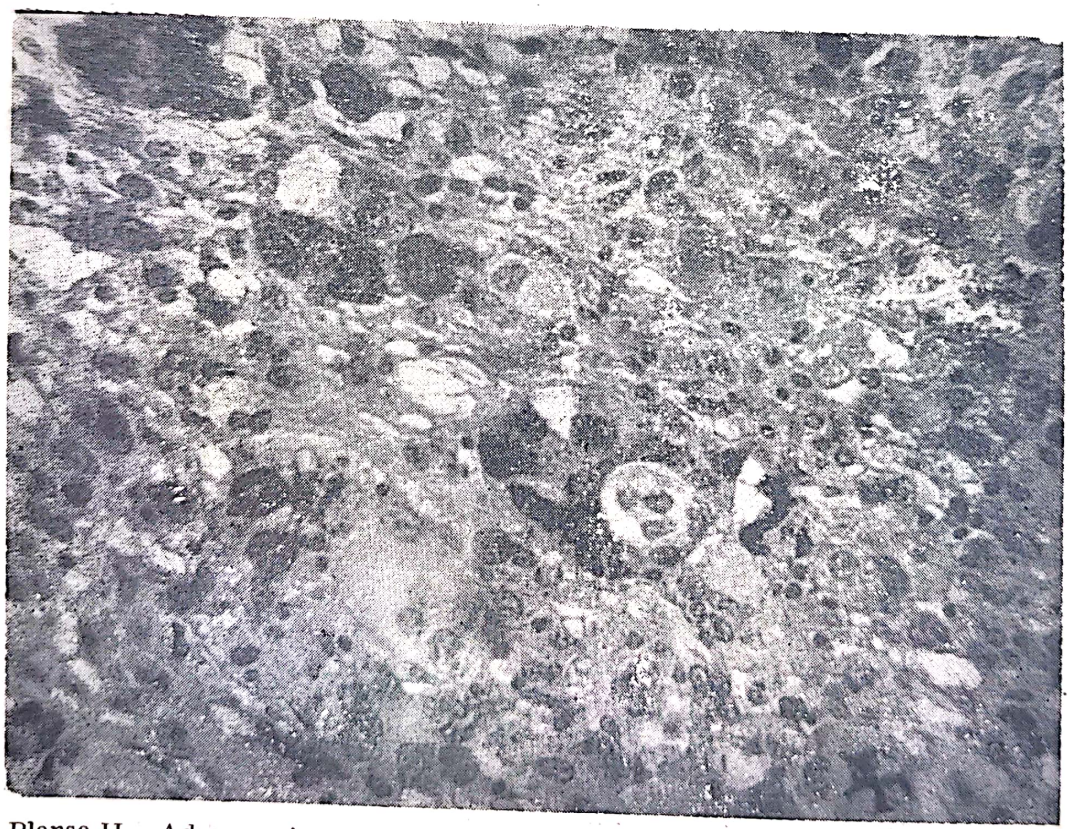
2

Planşa I—**1.** Chistadenom papilifer benign. Proliferare papilomatoasă bordată de un singur strat de epiteliu cu aspect normal (H.E. × 200). **2.** Chistadenom papilifer de graniţă. Proliferare papilomatoasă bordată pe alocuri de un epiteliu atipic (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



3

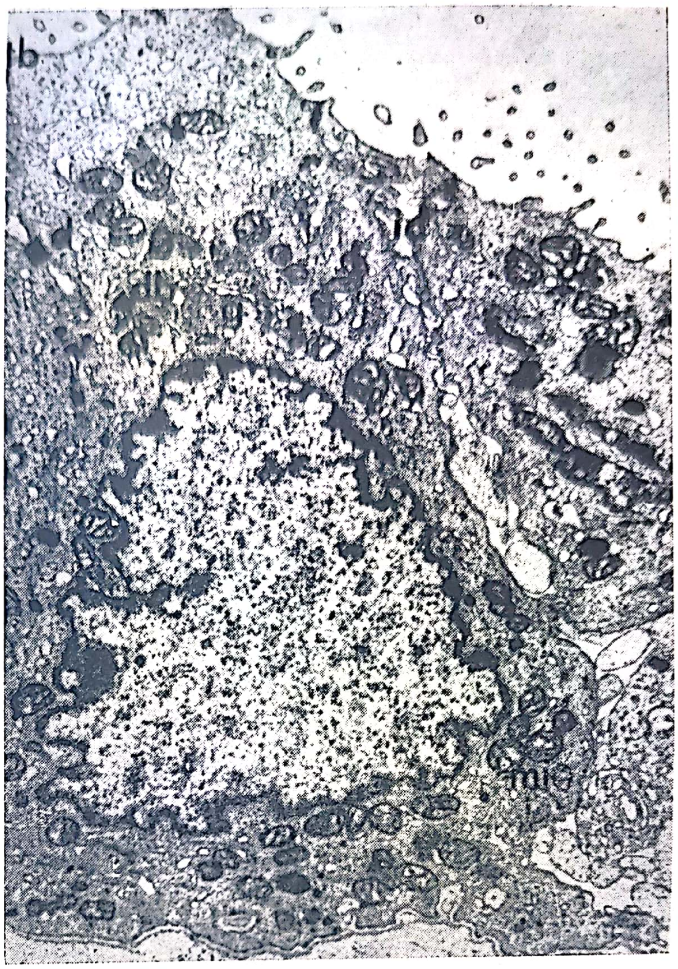


4

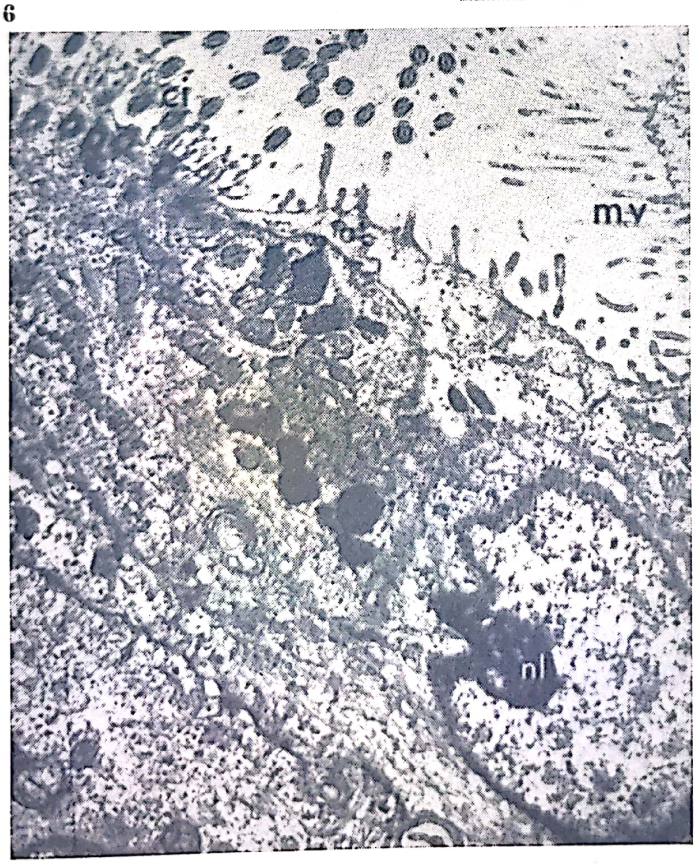
Planșa II— Adenocarcinom vegetant de ovar. **3.** Proliferare pluristratificată a epiteliului atipic, formînd travee (H.E. × 200). **4.** Invazie masivă în stromă a epiteliului neoplazic. Se observă numeroase celule gigante, iar în dreapta jos, o mitoză multipolară (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner

5

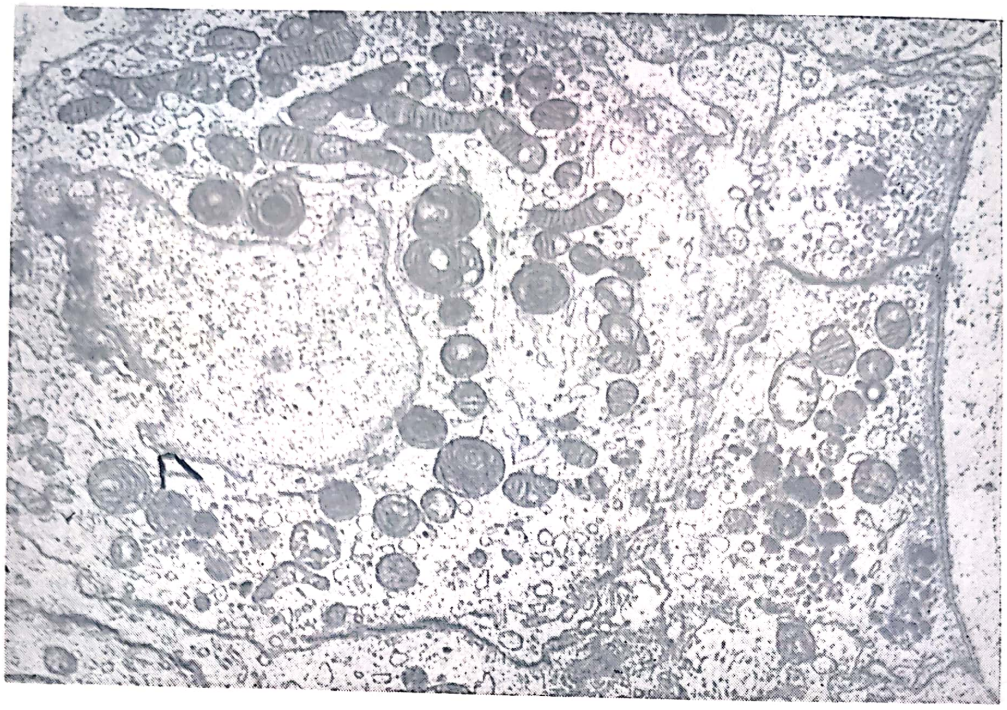


6



Planșa III — **5.** Aspectul electronomicroscopic al chistadenomului papilifer benign : numeroase indentații ale membranei celulare (id), desmozomi (d), bare terminale (tb), complexul Golgi supranuclear (g), mitocondrii rotunde sau ovale (mi) și corpi denși (db). (×19000) **6.** Aspectul electronomicroscopic al chistadenomului papilifer seros de graniță. Celulă tumorală cu cili (ci) și microvili (mv). Nucleol bine reliefat prezintă interdigitații adiacente (×13000).

Scanned with OKEN Scanner

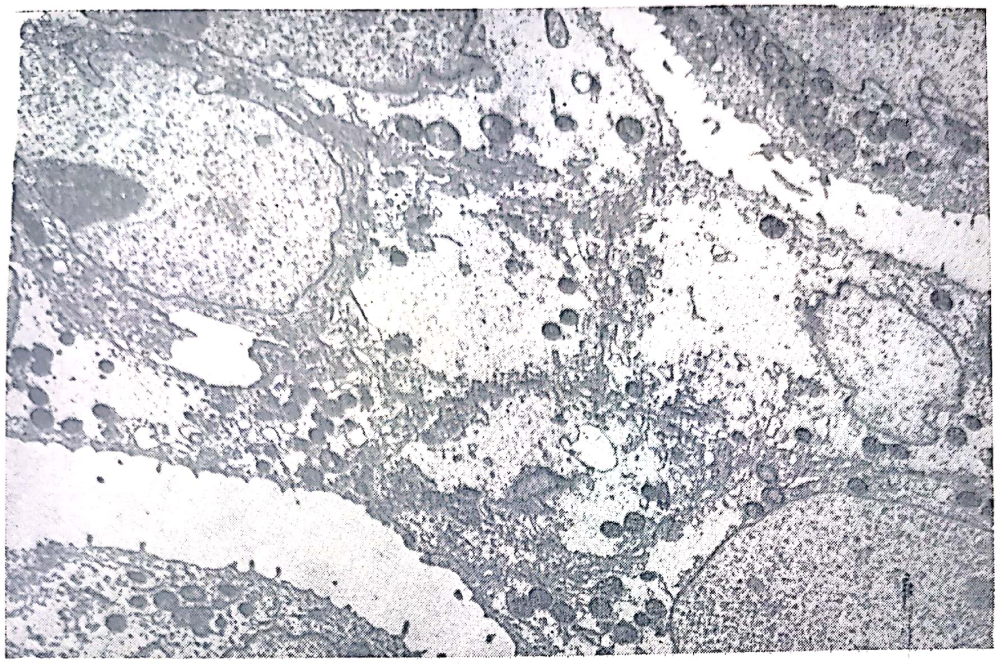


7

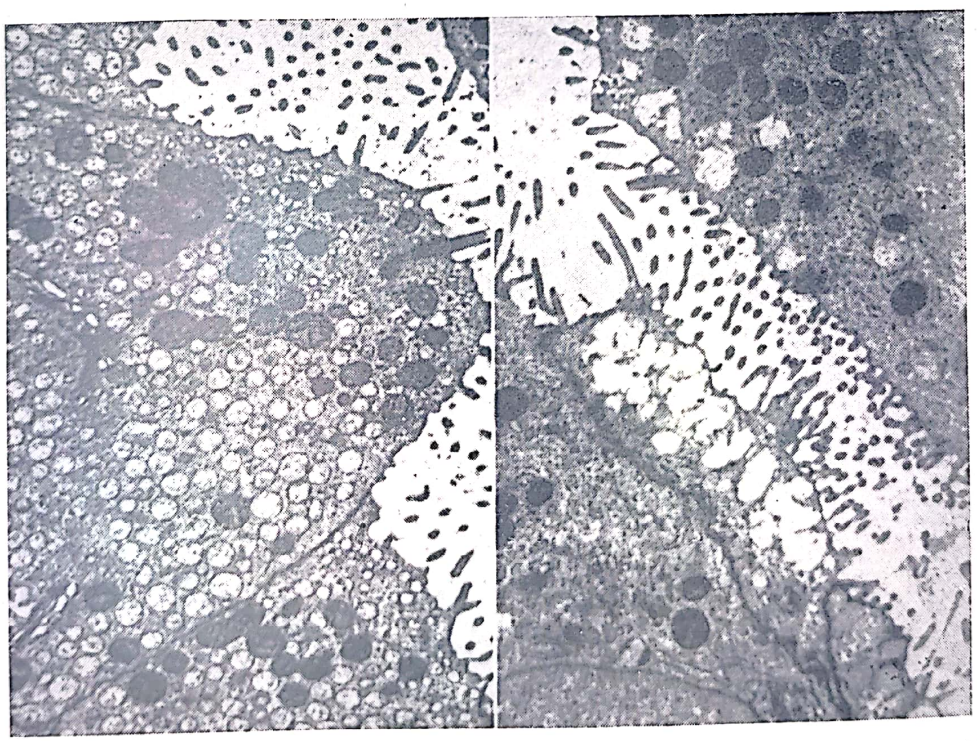
8

Planșa IV — Chistadenocarcinom papilifer. **7.** Celulă de tip A cu o reduplicare anormală a membranei mitocondriilor, un corp dens într-o mitocondrie, incluziune nucleară, microfilamente în citoplasmă, interdigitații puțin marcate și legături desmozomale slabe. **8.** Apexul celulei de tip B, prezentînd cili și microvili. Între cili și microvili, secreție de tip seros.

Scanned with OKEN Scanner



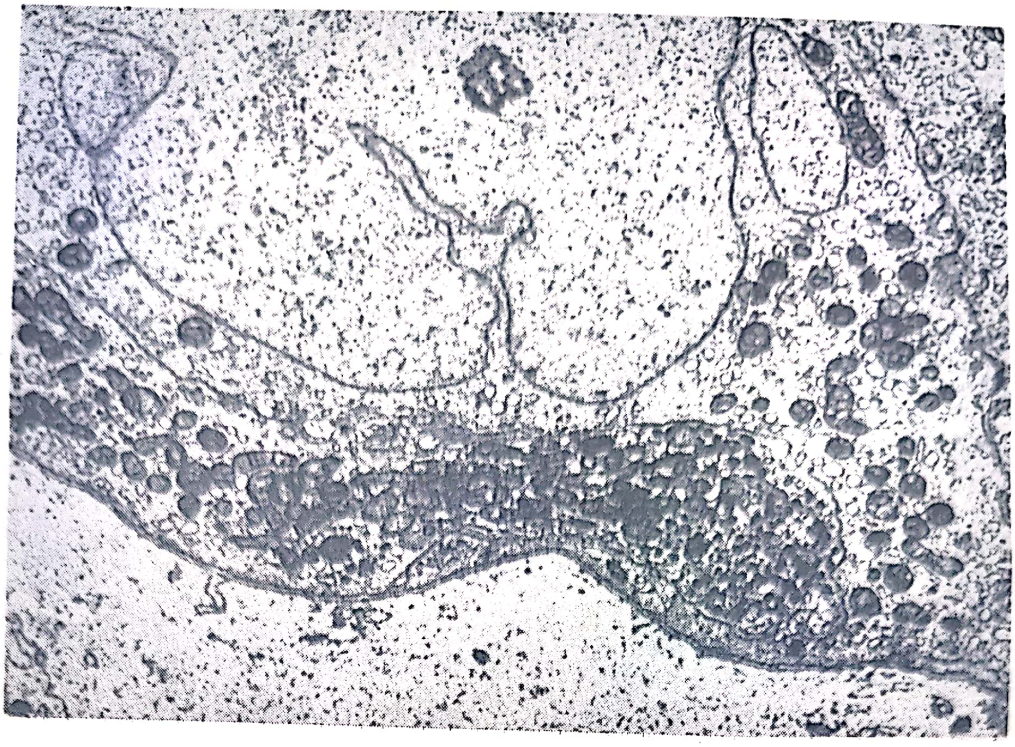
9



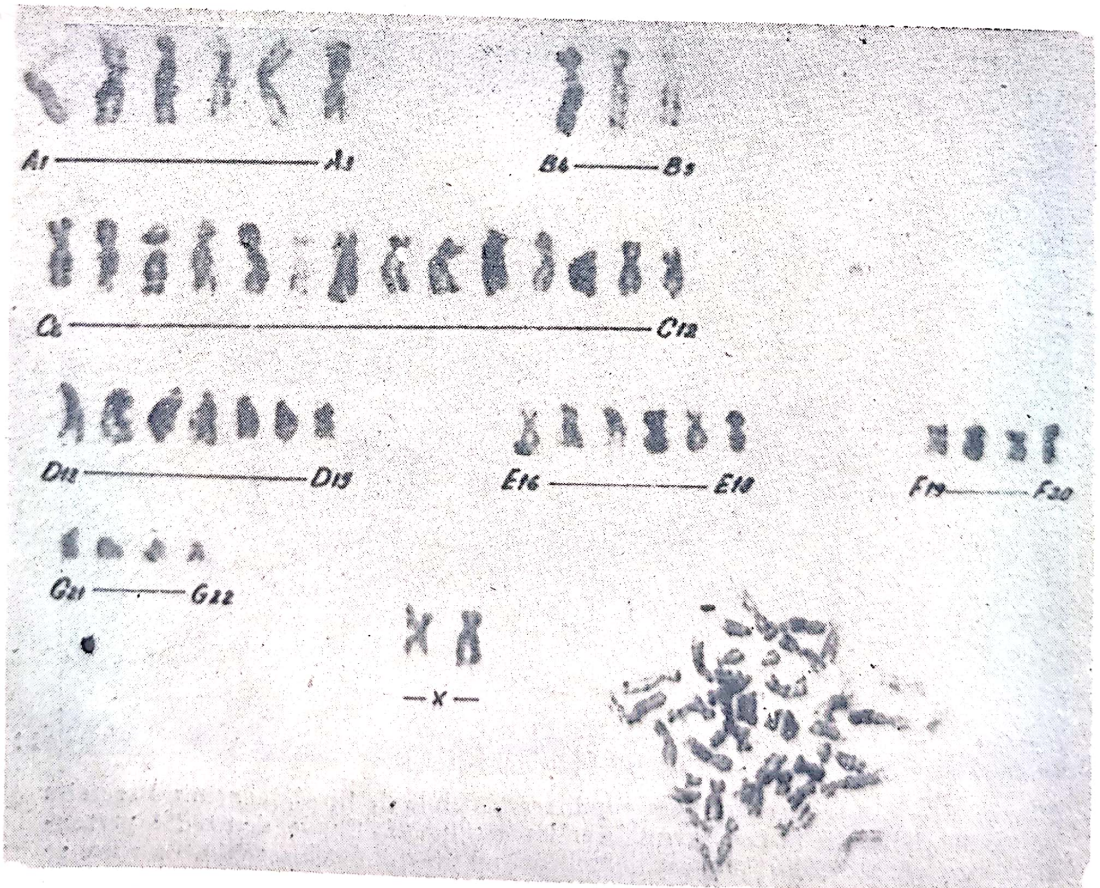
10 11

Planșa V — Chistadenocarcinom papilifer. **9.** Celule de tip C, conținînd secreția de tipul celei găsite în faza luteală a endometrului. **10.** Celule de tip D1 prezentînd vezicule secretorii, slab eozinofile, care nu prezintă coalescență. La apex se văd cili și microvili, aparatul Golgi este activ, iar la marginile celulare desmozomii sînt slab dezvoltați. **11.** Celulă de tip D2 în care granulele de tip secretor prezintă coalescență, sugerînd că este o substanță mucinoasă.

Scanned with OKEN Scanner

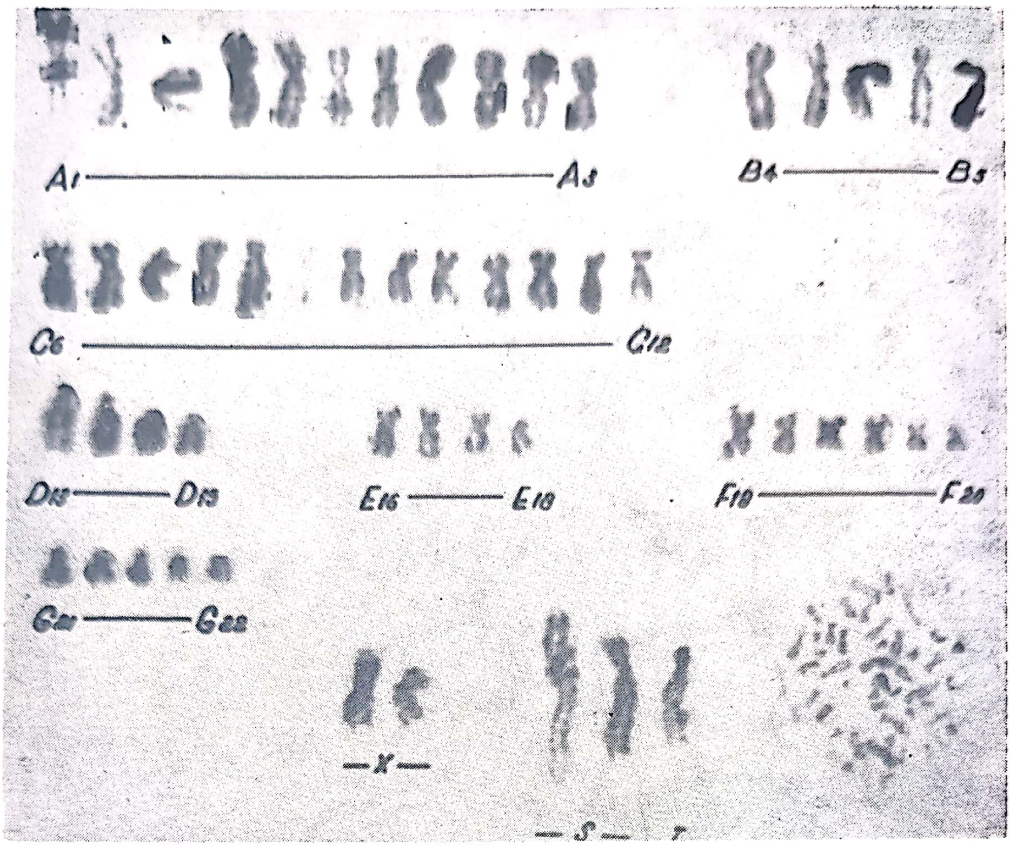


12

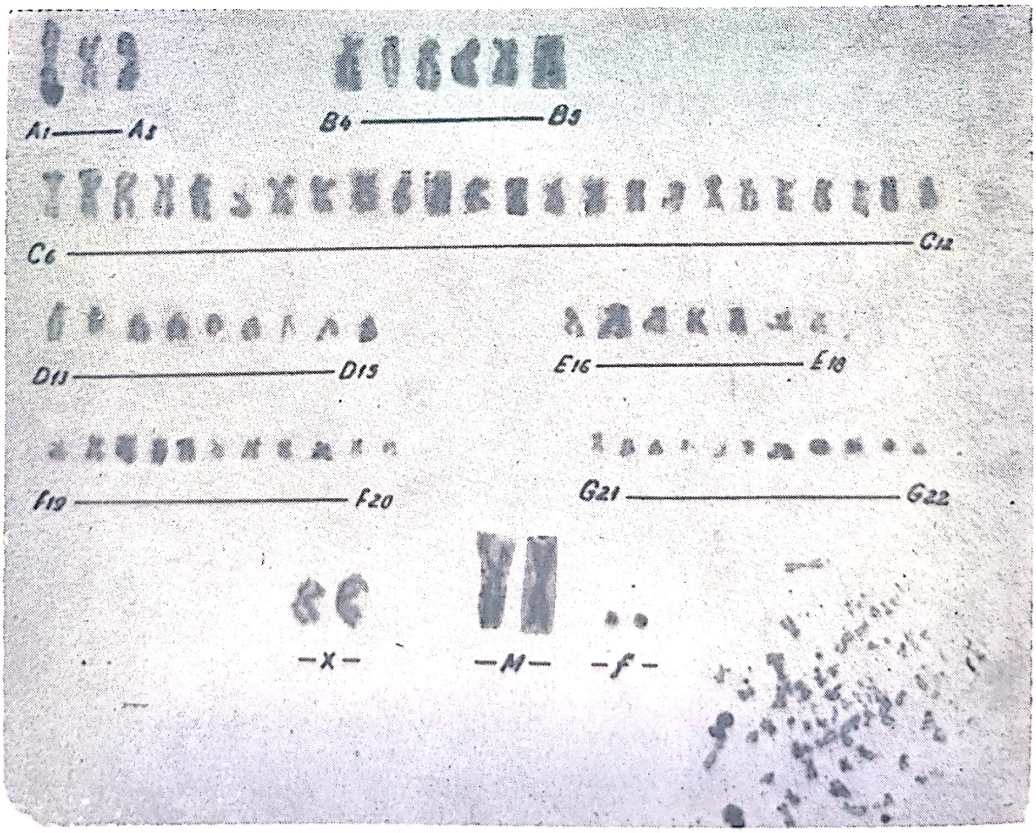


13

Planșa VI — **12.** Celulă de tip E cu aspect tipic alungit pe membrană bazală și granule dense. **13.** Cariotip pseudodiploid într-un chistadenom papilifer de graniță.



14

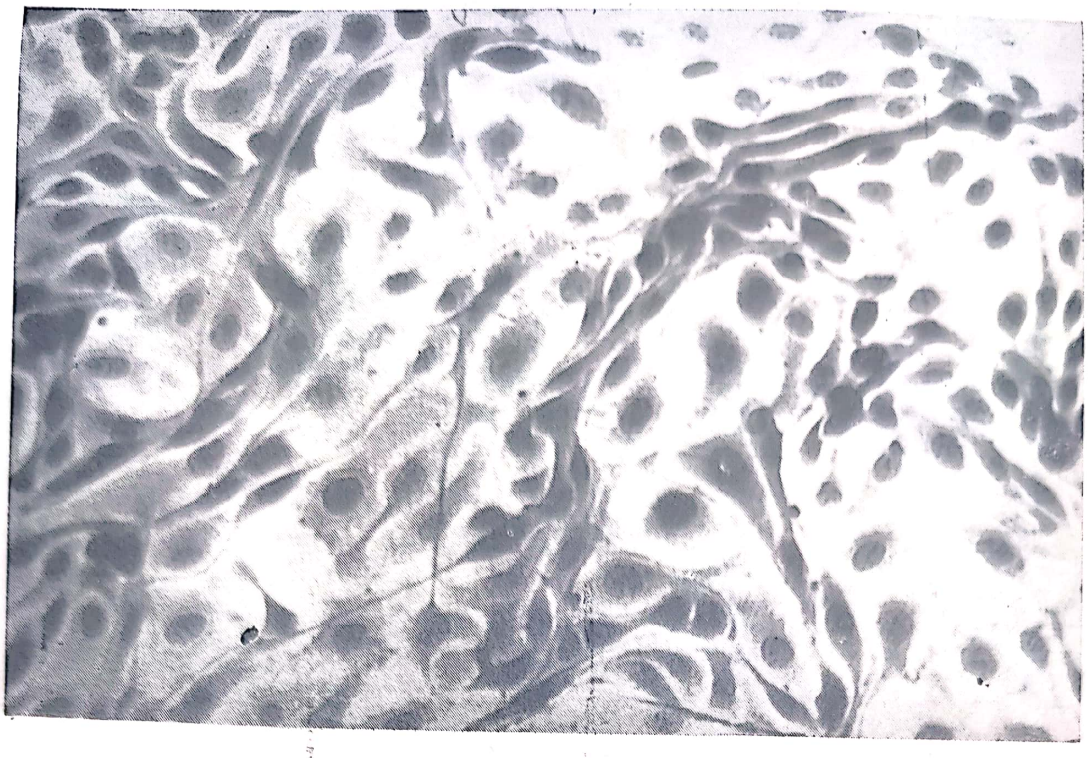


15

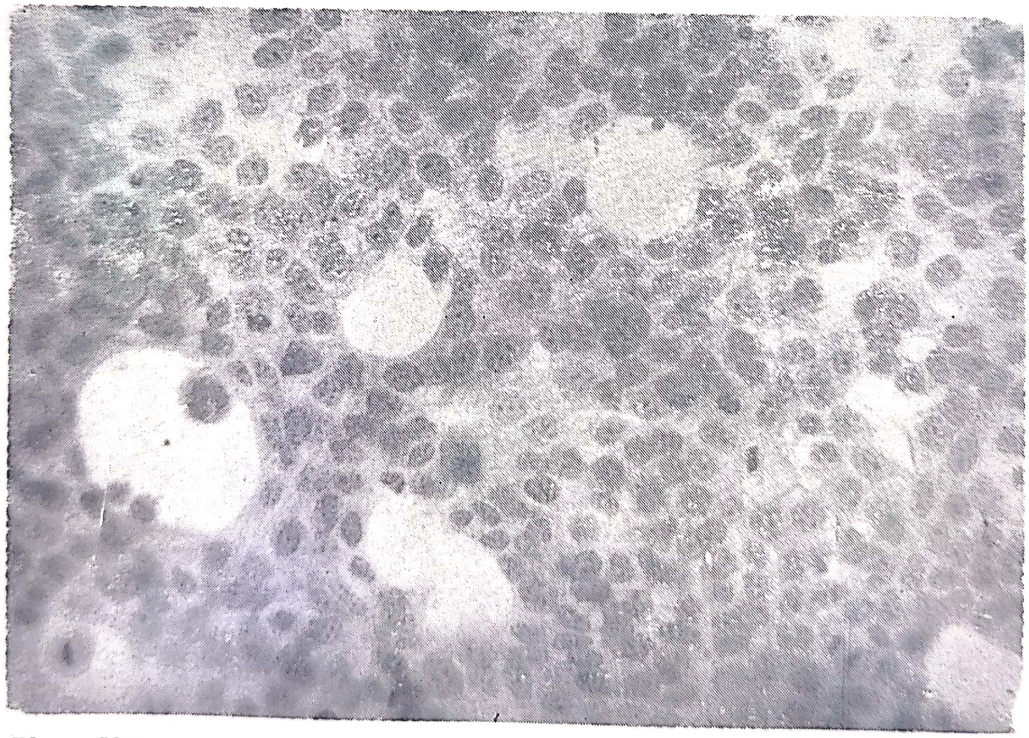
Planșă VII — **14.** Cariotip hiperdiploid cu 53 cromozomi într-un chist adenocarcinom papilifer de ovar : 2 cromozomi markeri submetacentrici (S) și unul telocentric (T). **15.** Cariotip hipotetraploid cu 75 de cromozomi într-un chistadenocarcinom papilifer : 2 cromozomi markeri metacentrici (M) și două fragmente cromozomiale (f).

Scanned with OKEN Scanner

16

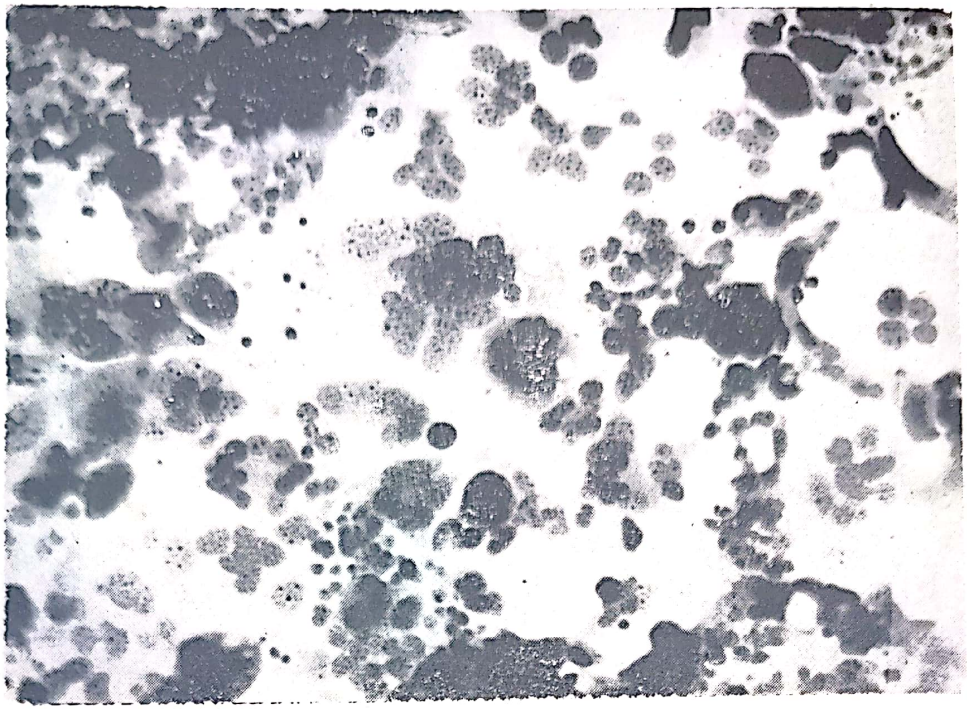


17

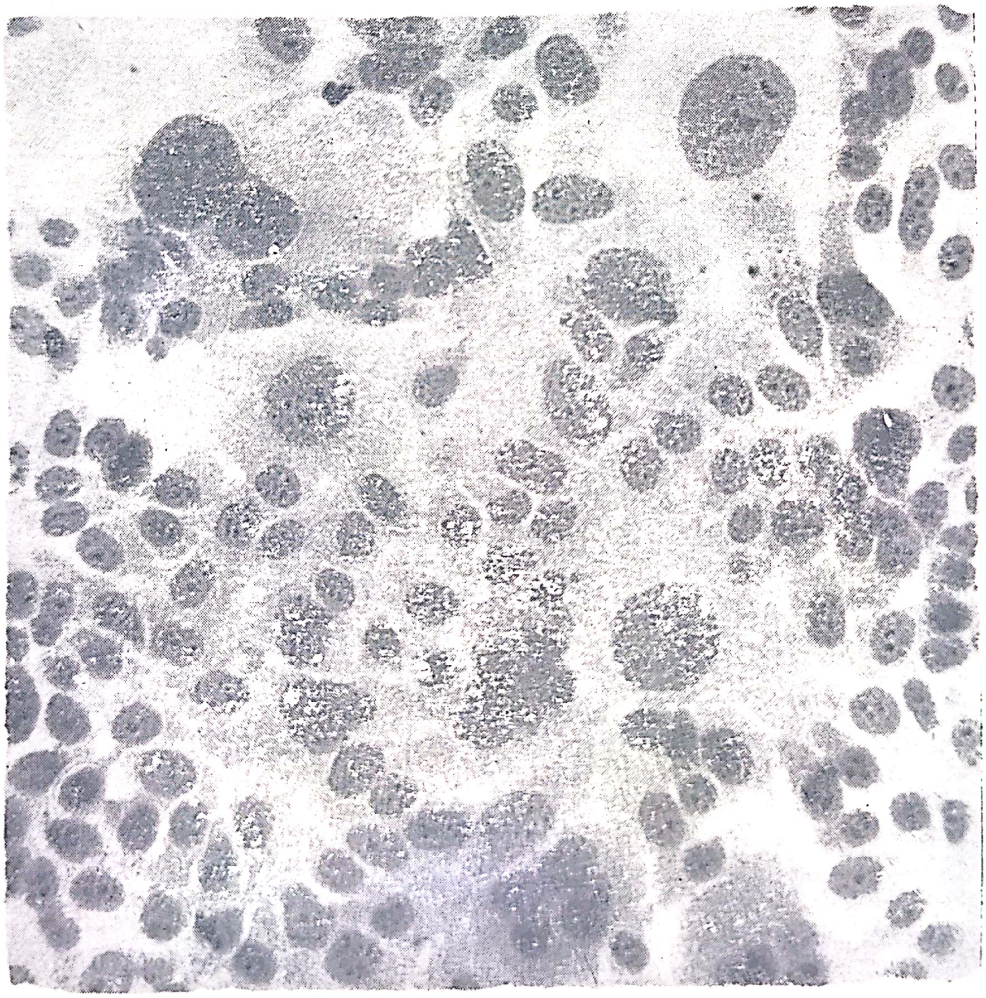


Planșa VIII — **16.** Cultură de țesut dintr-un chistadenom papilifer benign. Se observă creștere în monostrat de celule cu aspect fibroblastic, aranjate în vîrtejuri, (9 zile *in vitro*, H.E. × 200). **17.** Cultură de țesut dintr-un chistadenocarcinom papilifer, formă diferențiată, cu tendință de a forma lumene glandulare (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



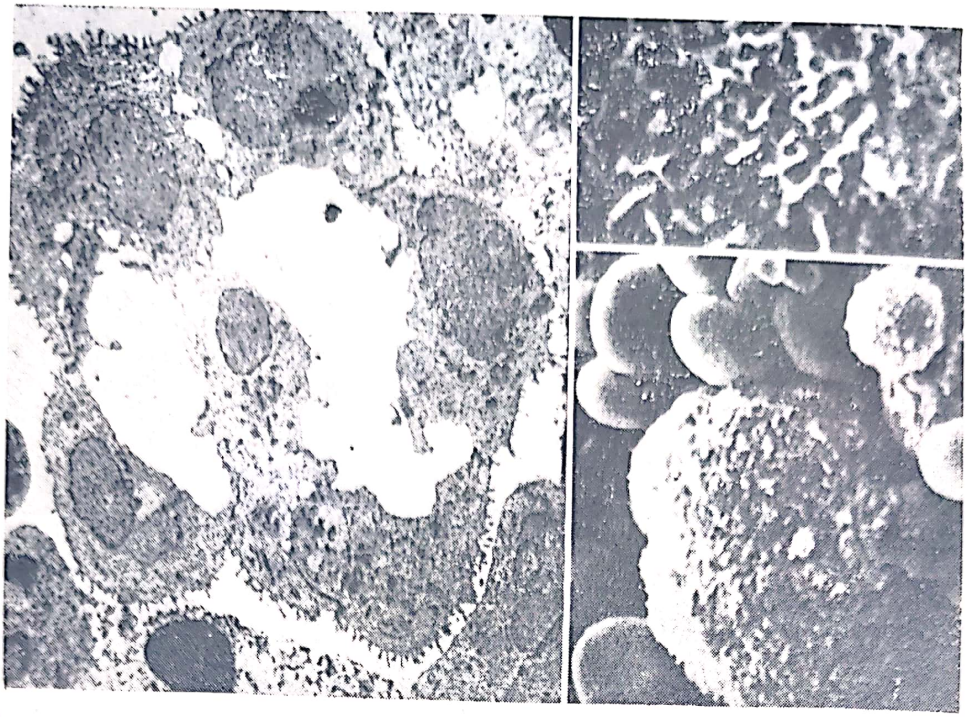
18



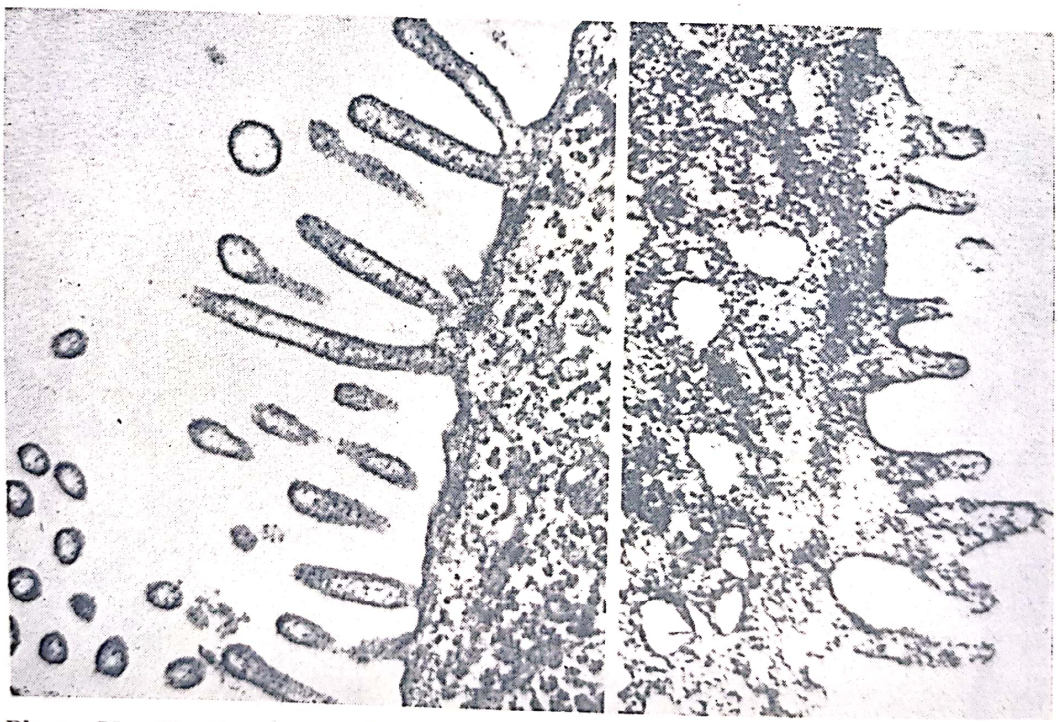
19

Planșa IX — Cultură de țesut dintr-un chistadenocarcinom papilifer, (10 zile *in vitro*). **18.** Monostrat discontinuu cu un număr mare de celule gigante, multinucleate (H.E. × 200). **19.** Prezența a numeroase celule gigante (H.E. × 600).

Scanned with OKEN Scanner



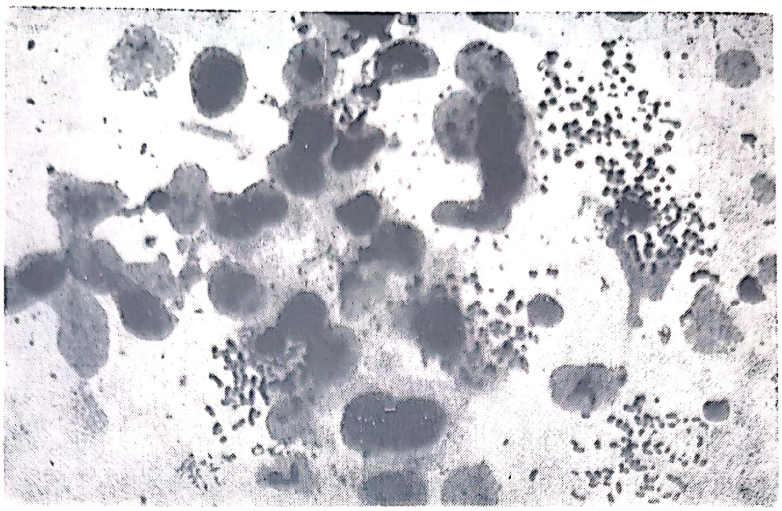
20



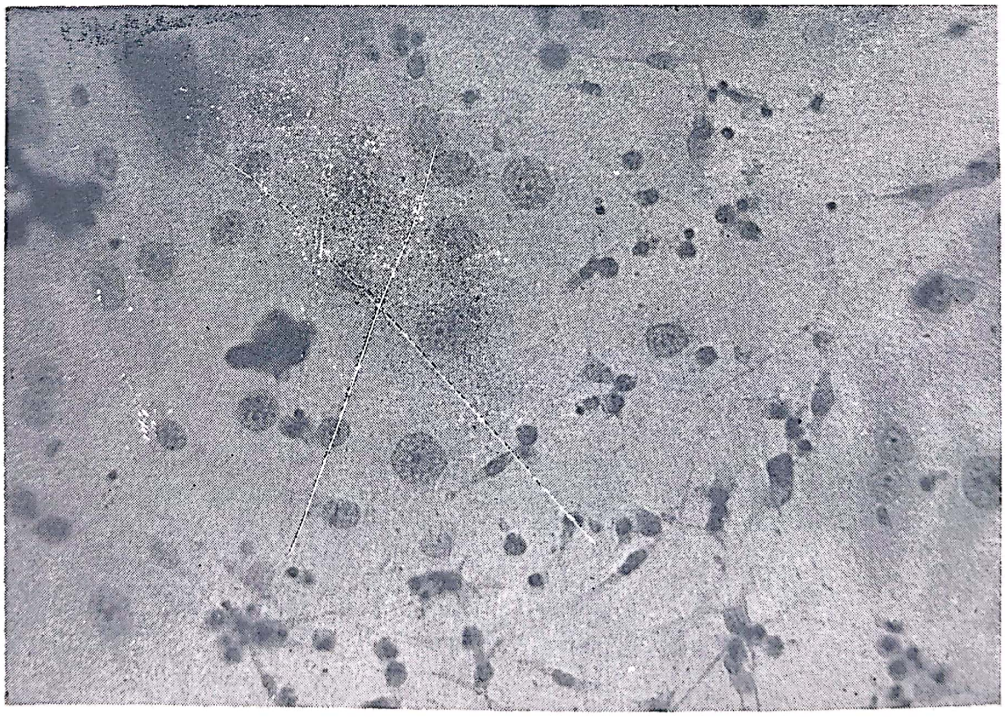
21

Planșa X — **20.** Grup de celule canceroase din exsudatul metastatic al carcinomului ovarian. Suprafața liberă externă a celulelor este acoperită cu microvili ; cele laterale și internă nu au microvili. În dreapta, jos, electronomicrografia de baleiaj a unui grup de celule canceroase acoperite cu microvili (×2142). În dreapta, sus, detaliu (×6630) după Domagala 1975. **21.** Electronomicrografia de transmisie a microvililor celulei tumorale din lichid ascitic ; metastază a carcinomului ovarian (după Domagala, 1975).

Scanned with OKEN Scanner



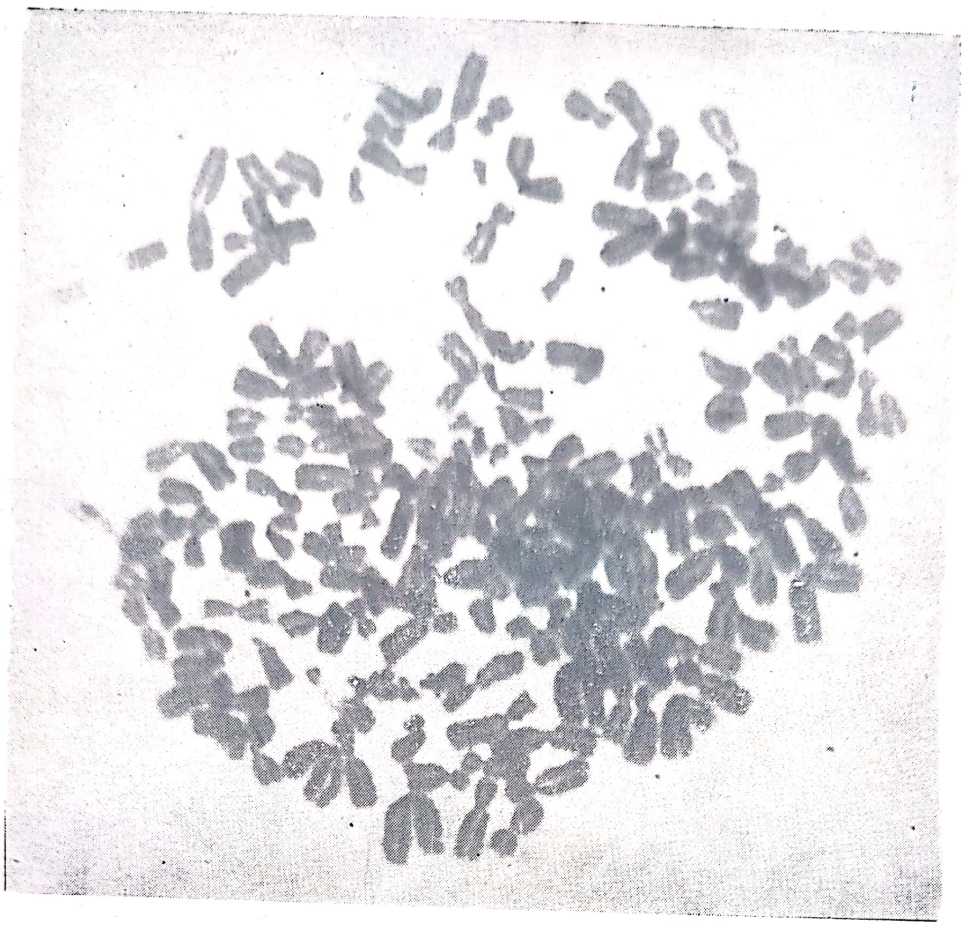
22



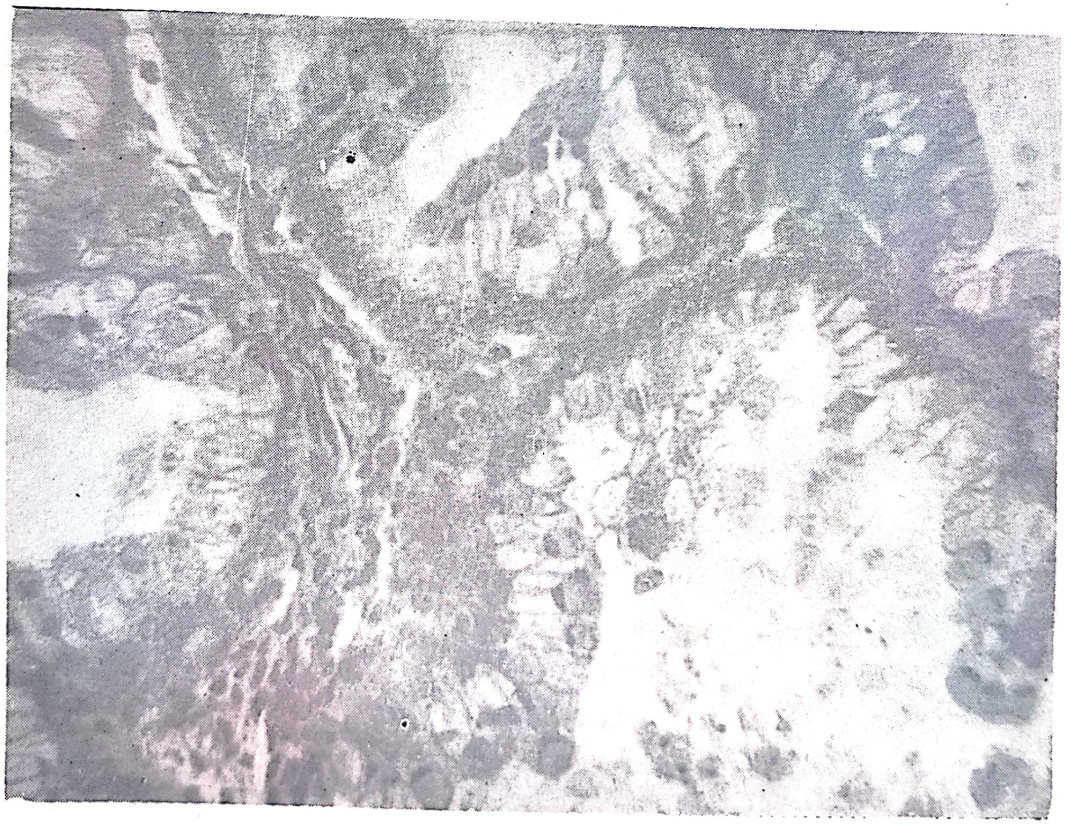
23

Planșa XI — **22.** Exsudat peritoneal dintr-un cancer de ovar. Preparat pentru studiul citogenetic. Printre numeroși nuclei tumorali se găsesc patru metafaze, cu cromozomi dispersați, avînd o structură aneuploidă (D.E. × 600). **23.** Cultură de țesut din exsudat peritoneal în cancer de ovar. Lîngă celulele tumorale cu nuclei și nucleoli voluminoși se găsesc și celule normale de reacție ale gazdei cu nuclei mici (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



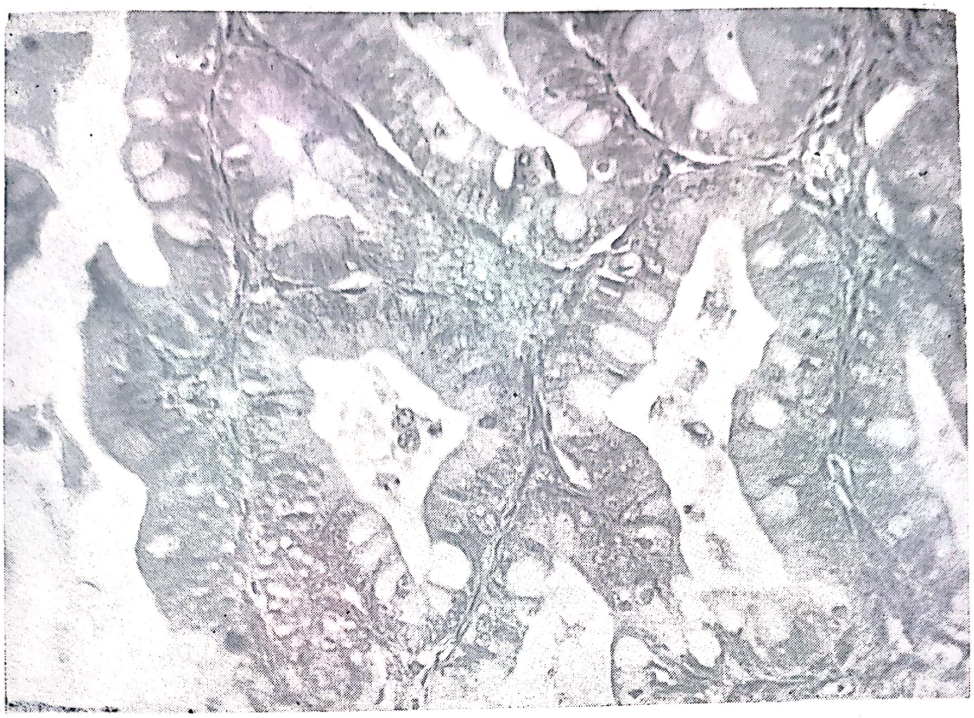
24



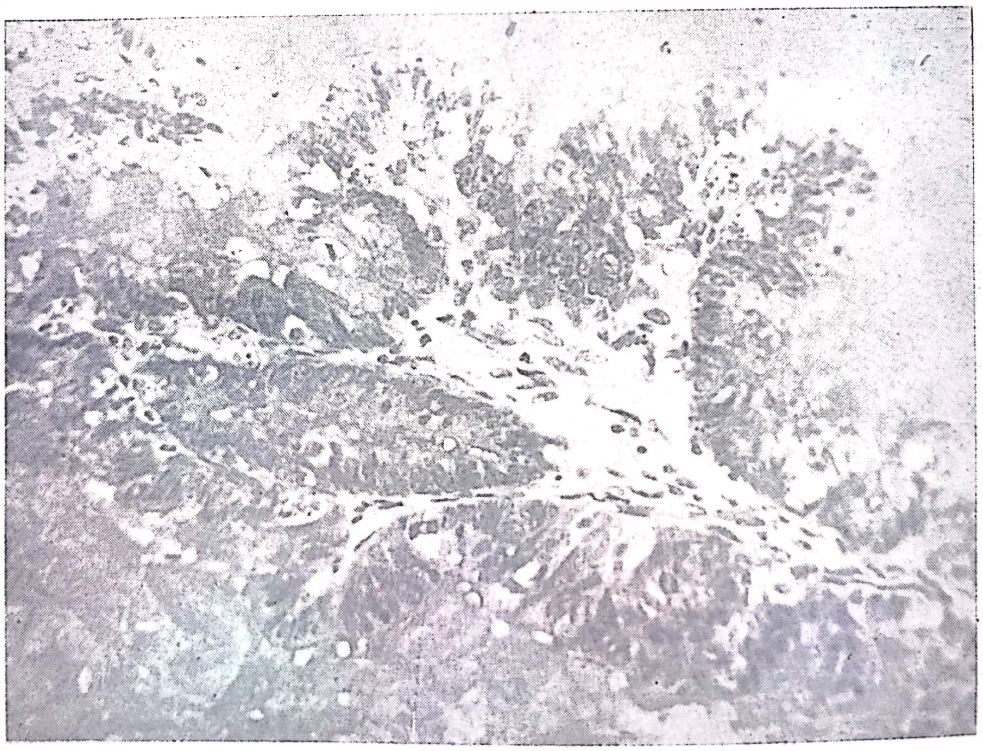
25

Planșa XII — **24.** Metafază tumorală multiploidă din cultură de țesut. **25.** Chistadenom mucinos benign. Secțiune histopatologică. Cavități chistice mărginite de un singur strat de epiteliu mucinos bine diferențiat (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



26

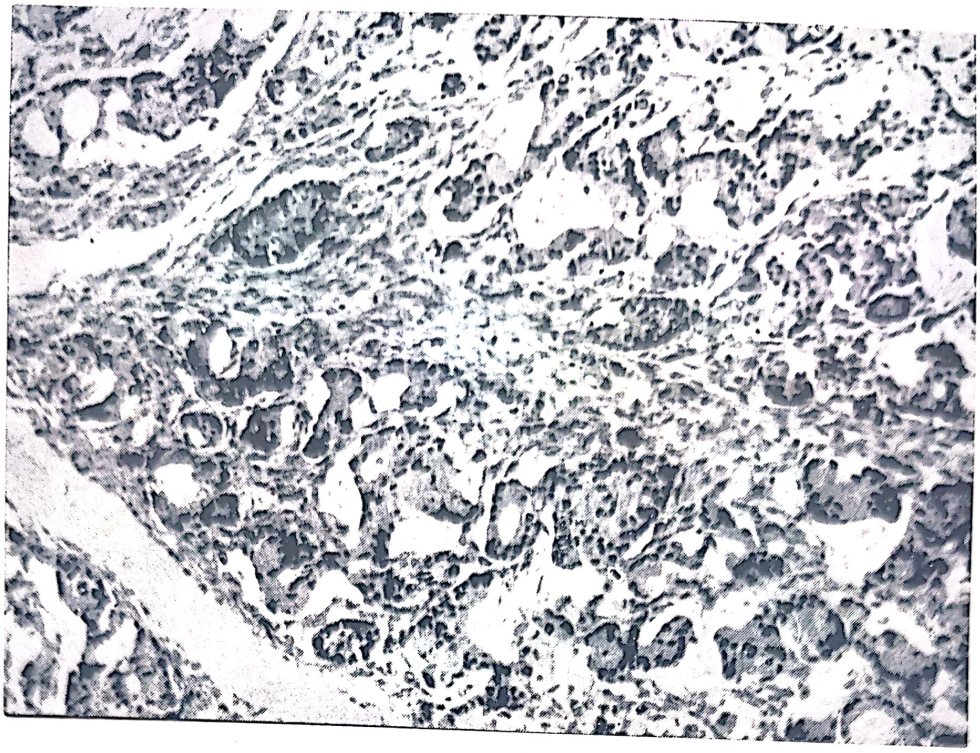


27

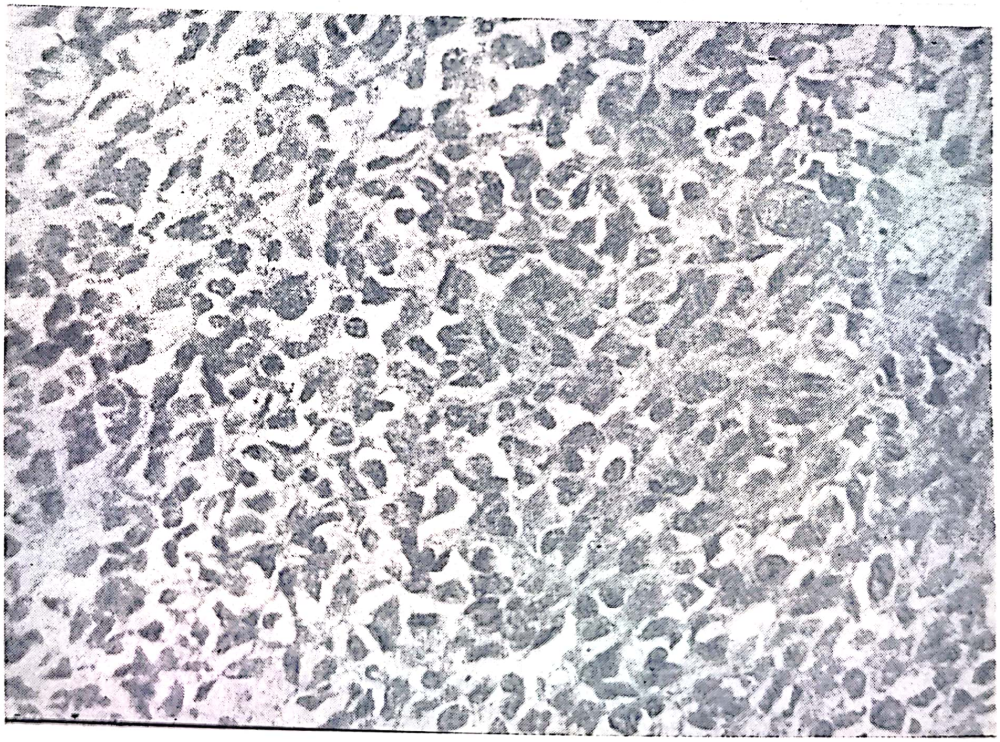
Planșa XIII—**26.** Chistadenom mucinos de graniță. Proiecții papilare mărginite de un epiteliu atipic bi- sau tristratificat (H.E. × 100). **27.** Chistadenocarcinom mucinos, formă diferențiată. Proliferări papilare mărginite de un epiteliu multistratificat atipic cu o cantitate redusă de mucus în citoplasmă (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner

28

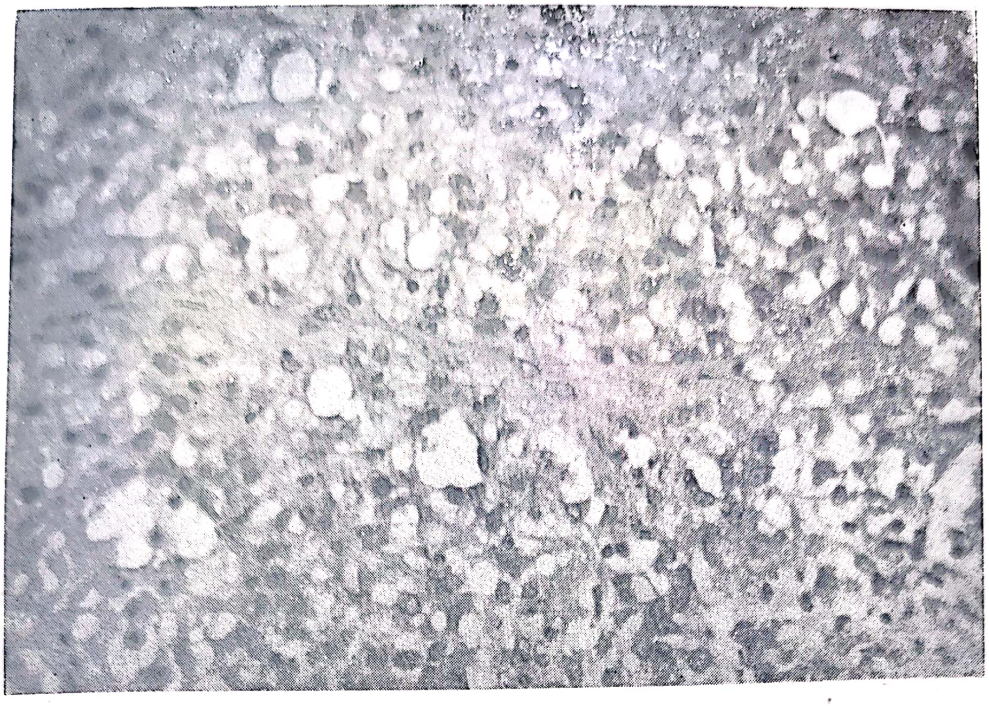


29

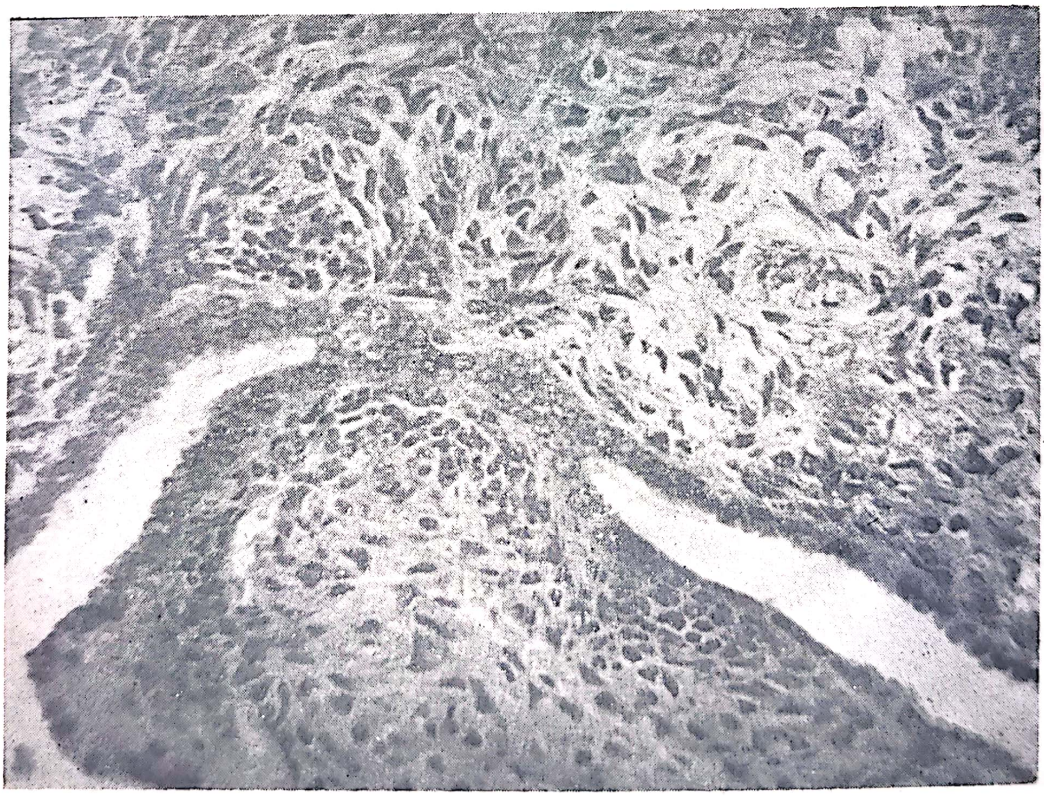


Planșa XIV — **28.** Chistadenocarcinom mucinos cu aspecte glandulare și invazie stromală. **29.** Chistadenocarcinom mucinos, formă nediferențiată. Se observă predominanța aspectelor de invazie stromală a celulelor neoplazice lipsite de mucus care formează plaje întinse (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



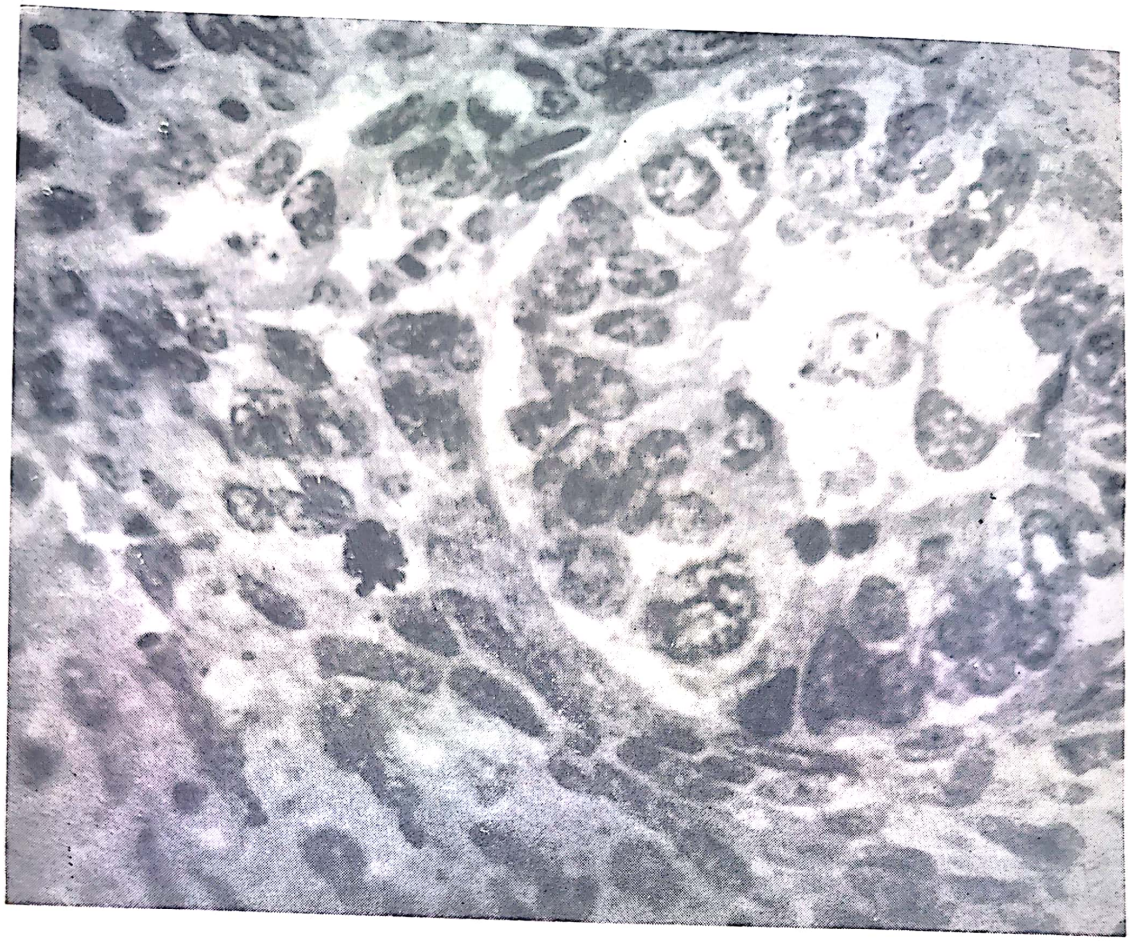
30



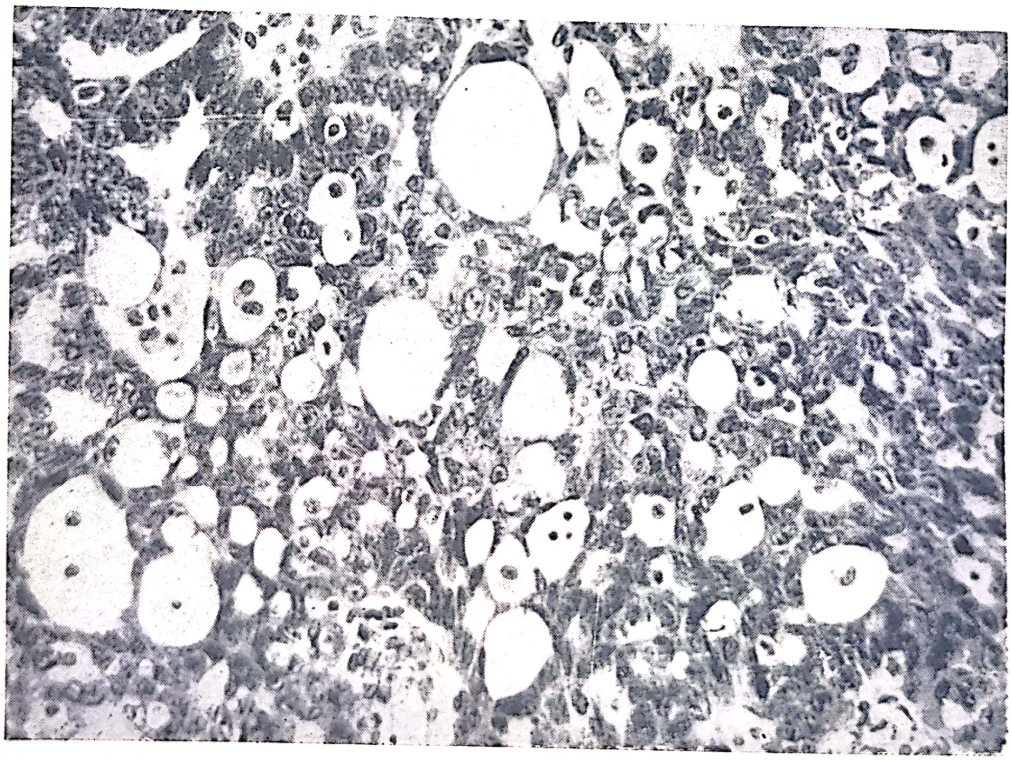
31

Planșa XV — **30.** Chistadenocarcinom mucinos. Heterogreffă la hamsteri. Infiltrație difuză cu celule tumorale, unele în inel cu pecete. **31.** Chistadenofibrom. Secțiune histopatologică. Stroma peretelui chistului și a prelungirii papilifere este bogat celulară, mărginită de un strat de celule epiteliale aplatizate (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



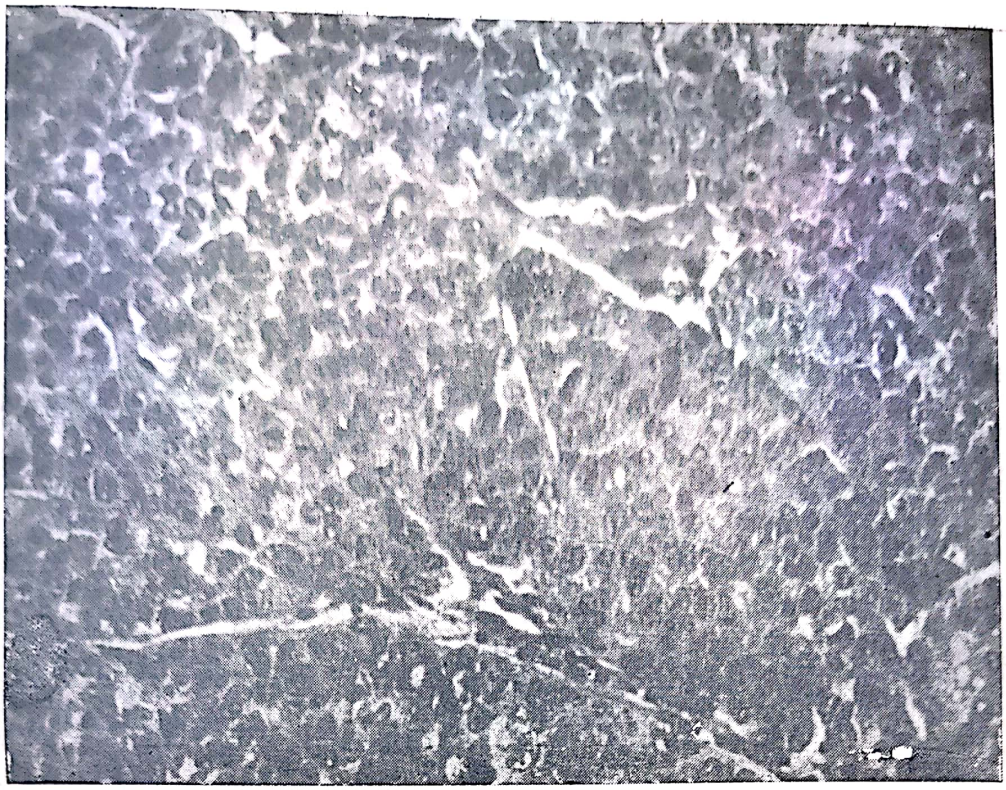
32



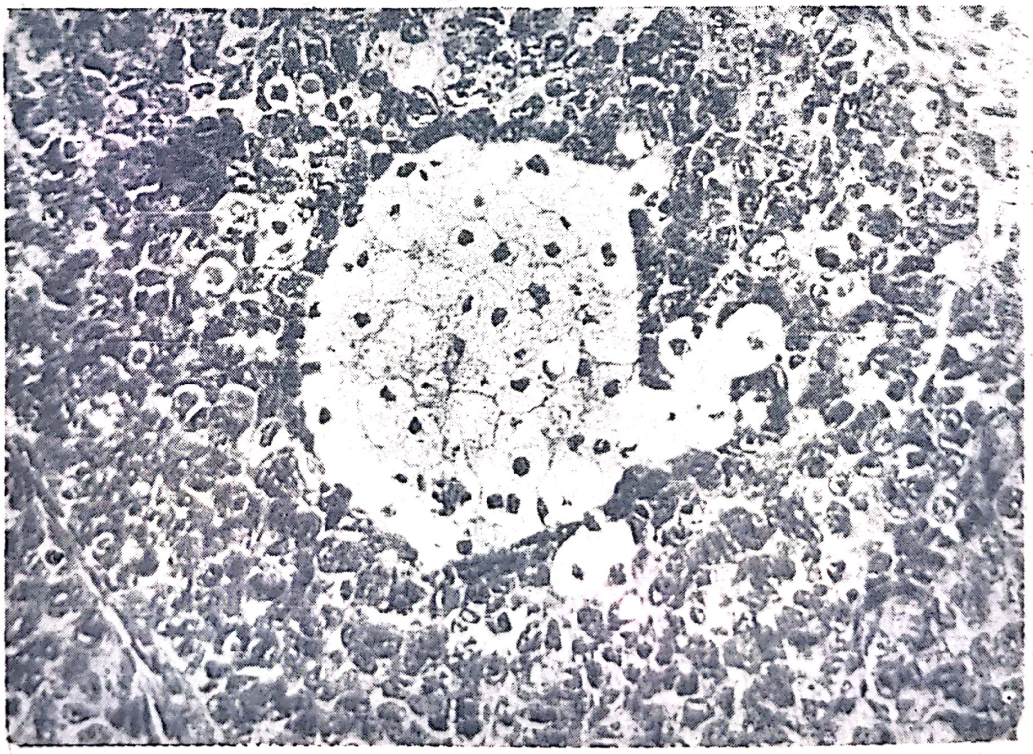
33

Planșa XVI—**32.** Carcinom endometrioid. Secțiune histopatologică. Zonă mai puțin diferențiată, cu polimorfism celular și figuri mitotice (H.E. × 600). **33.** Tumoră de granuloasă. Secțiune histopatologică. Aspect micro- și macrofolicular (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



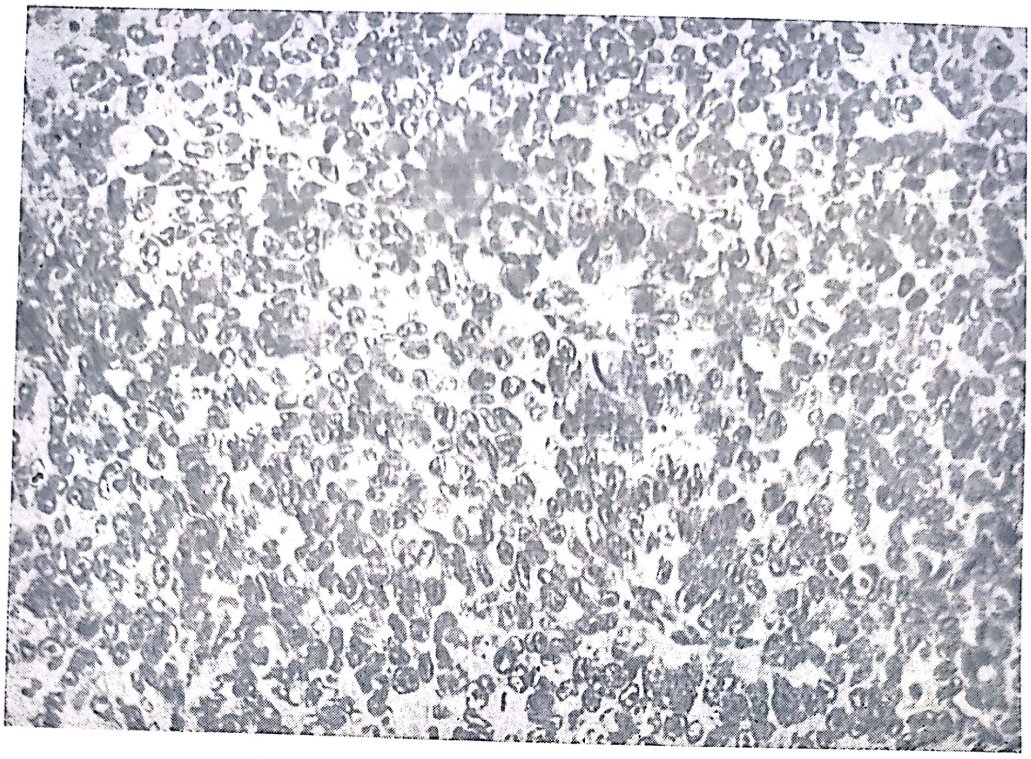
34



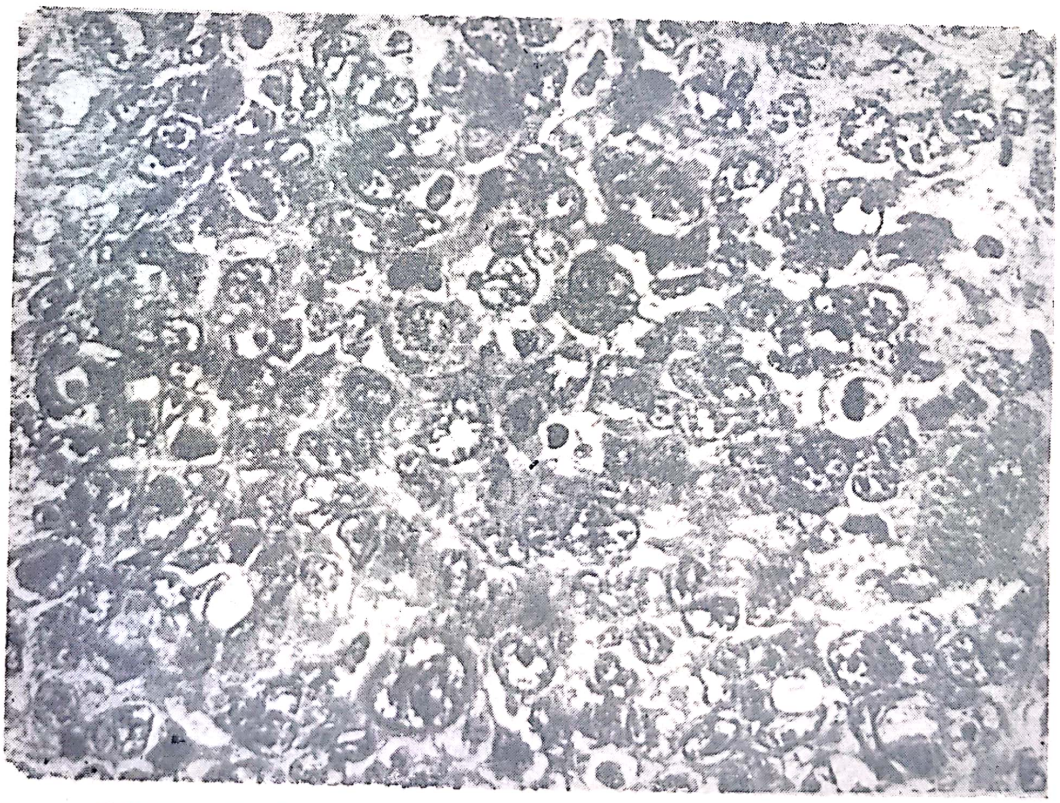
35

Planșa XVII — **34.** Tumoră de granuloasă cu aspecte trabeculare. Secțiune histopatologică (H.E. × 200). **35.** Insulă de celule luteinice într-o tumoră de granuloasă (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



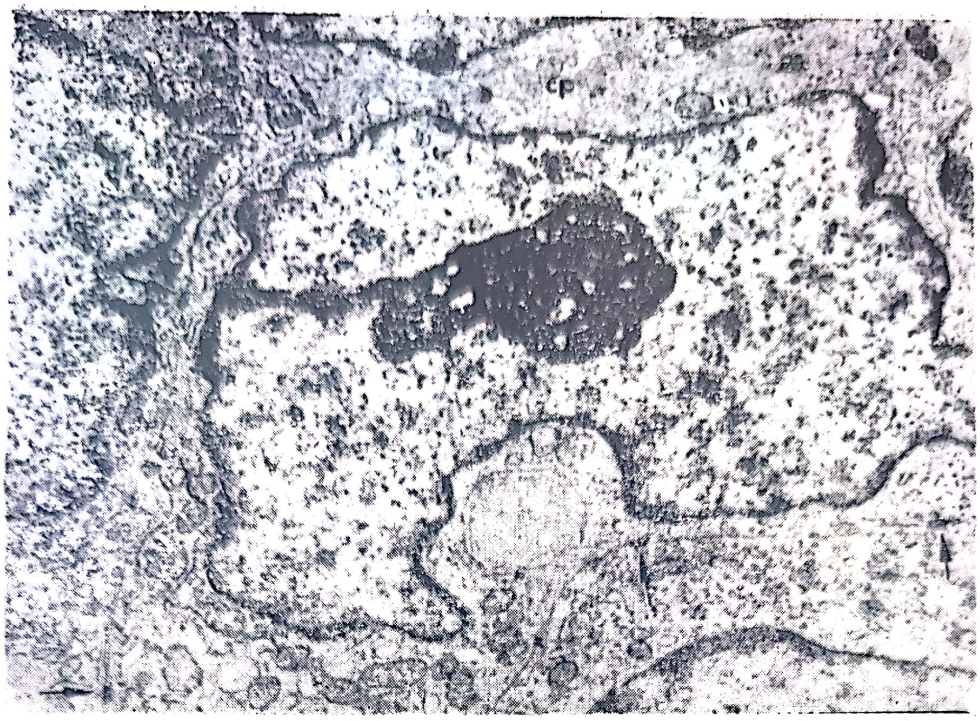
36



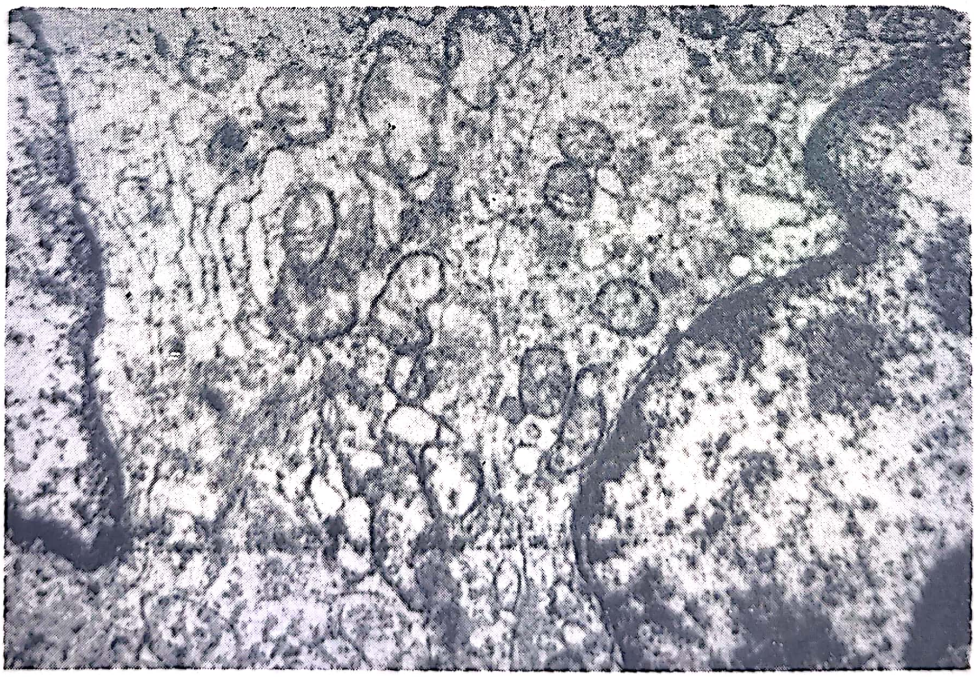
37

Planșa XVIII — **36.** Tumoră de granuloasă cu aspect sarcomatoid. Secțiune histopatologică (H.E. × 200). **37.** Tumoră de granuloasă, aspect polimorf al nucleilor (H.E. × 600).

Scanned with OKEN Scanner



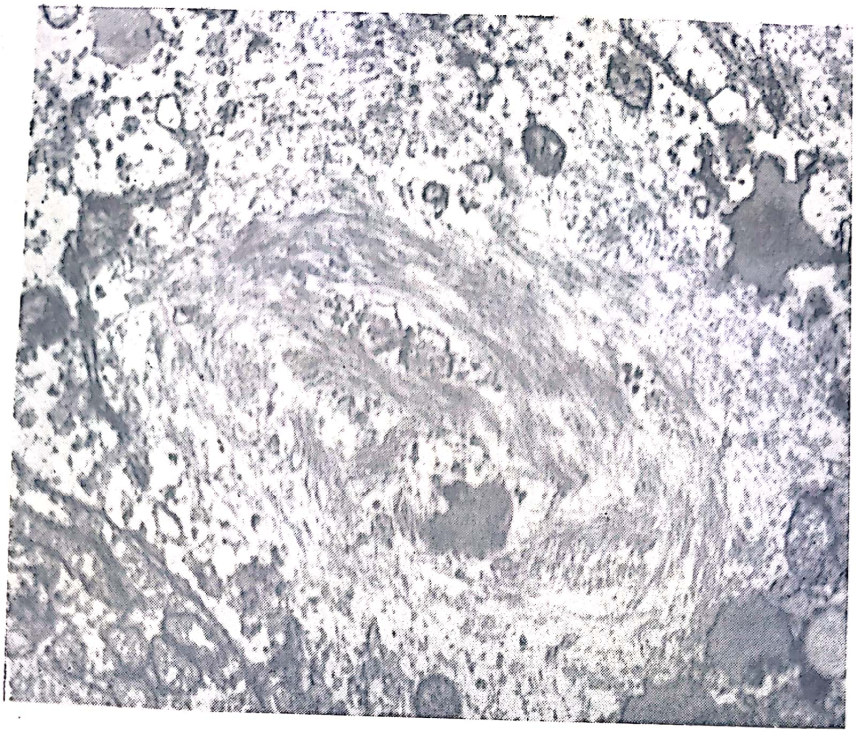
38



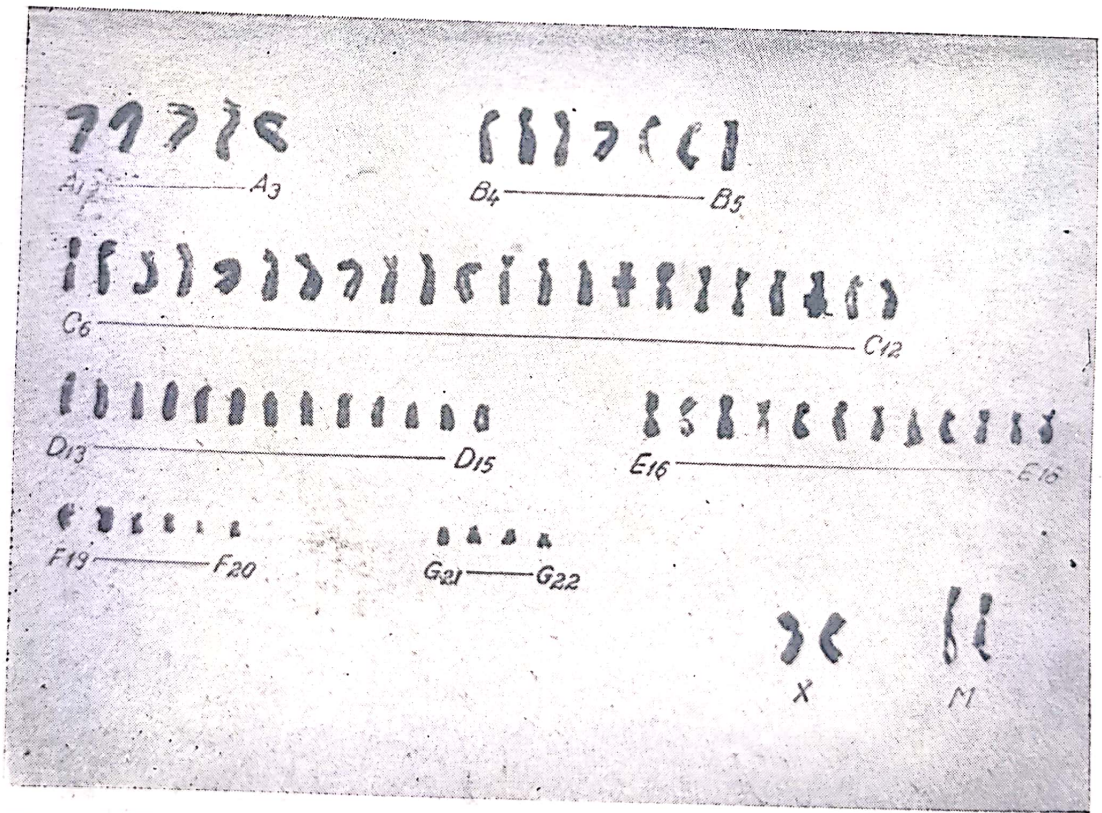
39

Planșa XIX – **38.** Tumoră de granuloasă, micrografie electronică. Celula tumorală caracteristică, ovoidă, cu nucleu mare, neregulat și nucleol voluminos. Numeroși desmozomi (săgeți) o leagă de celulele vecine (după Gondos, 1969). **39.** Mitocondrii caracteristice cu crestele dilatate (după Gondos, 1969).

Scanned with OKEN Scanner



40

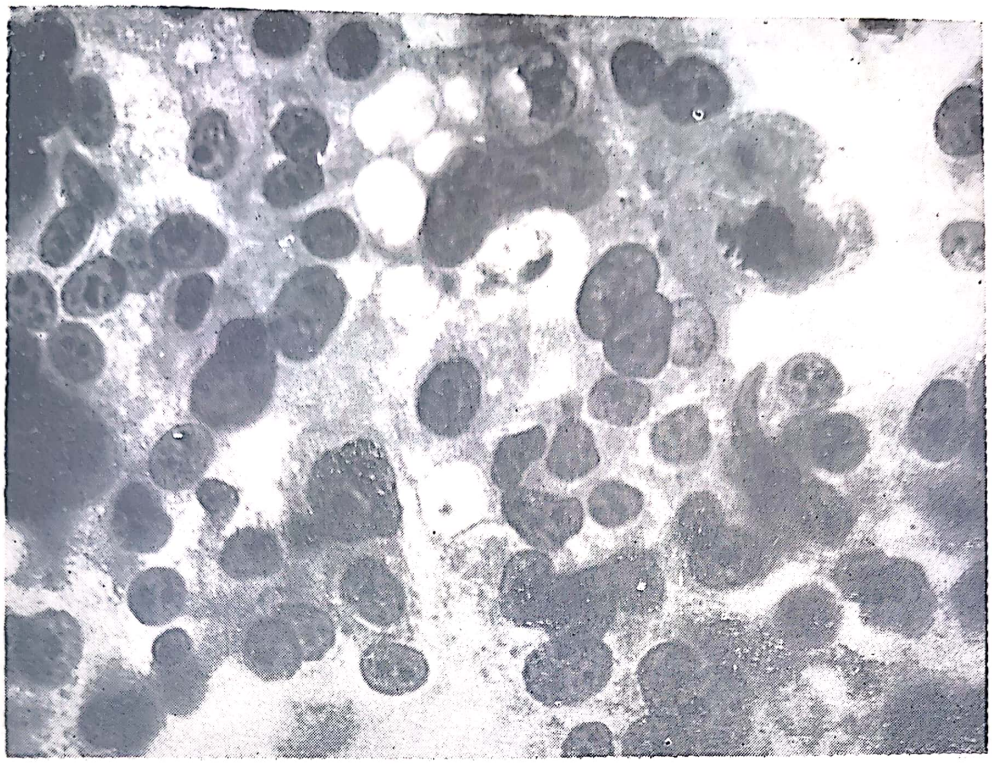


41

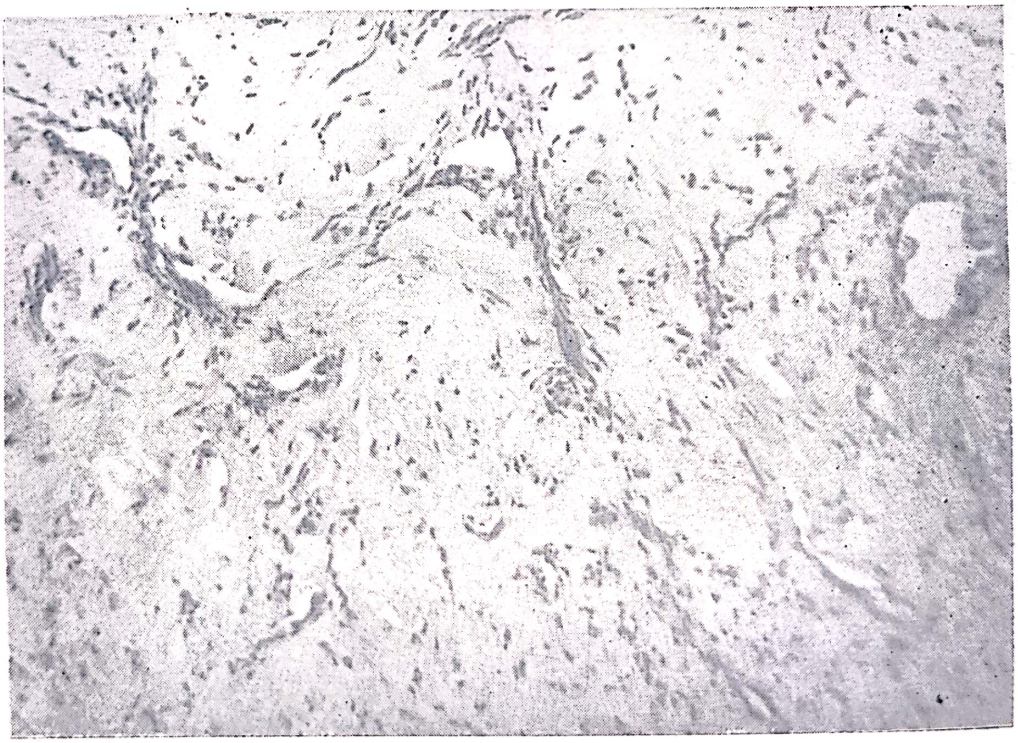
Planșa XX — **40.** Agregate de material filamentos, formînd virtejuri în asociere cu șiruri de reticul endoplasmic granular și depozite lipidice în citoplasma celulelor tumorale (după Gondos, 1969). **41.** Cariotip aproape triploid din tumora de granuloasă cu aspect sarcomatoid : 2 cromozomi markeri submetacentrici lungi (M).

Scanned with OKEN Scanner

42

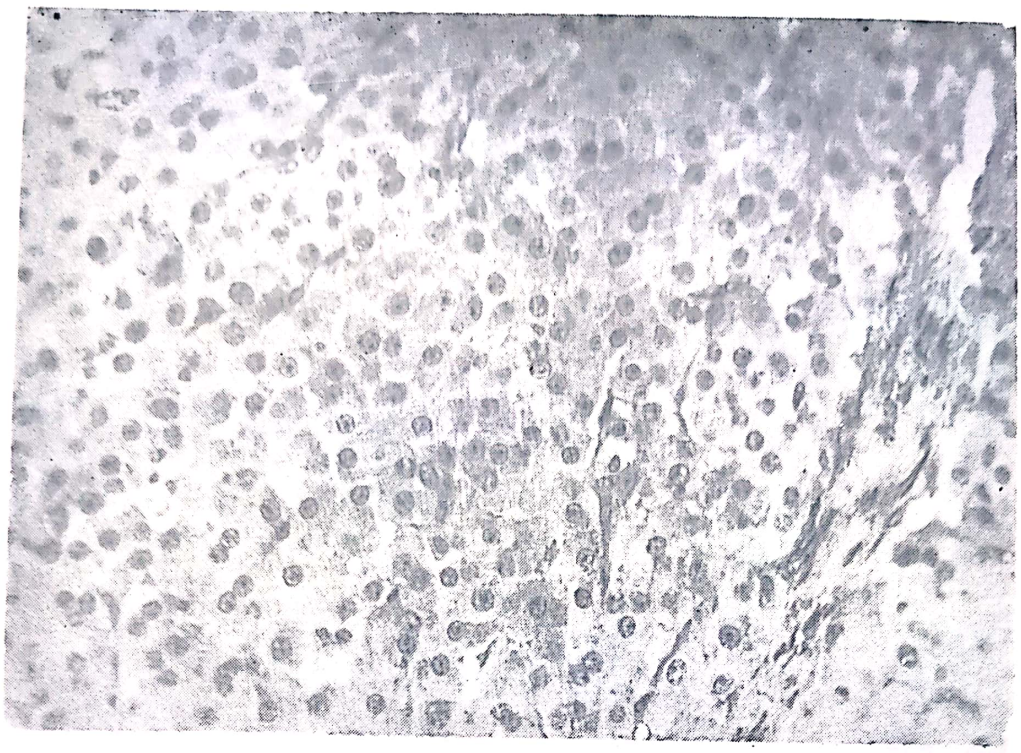


43

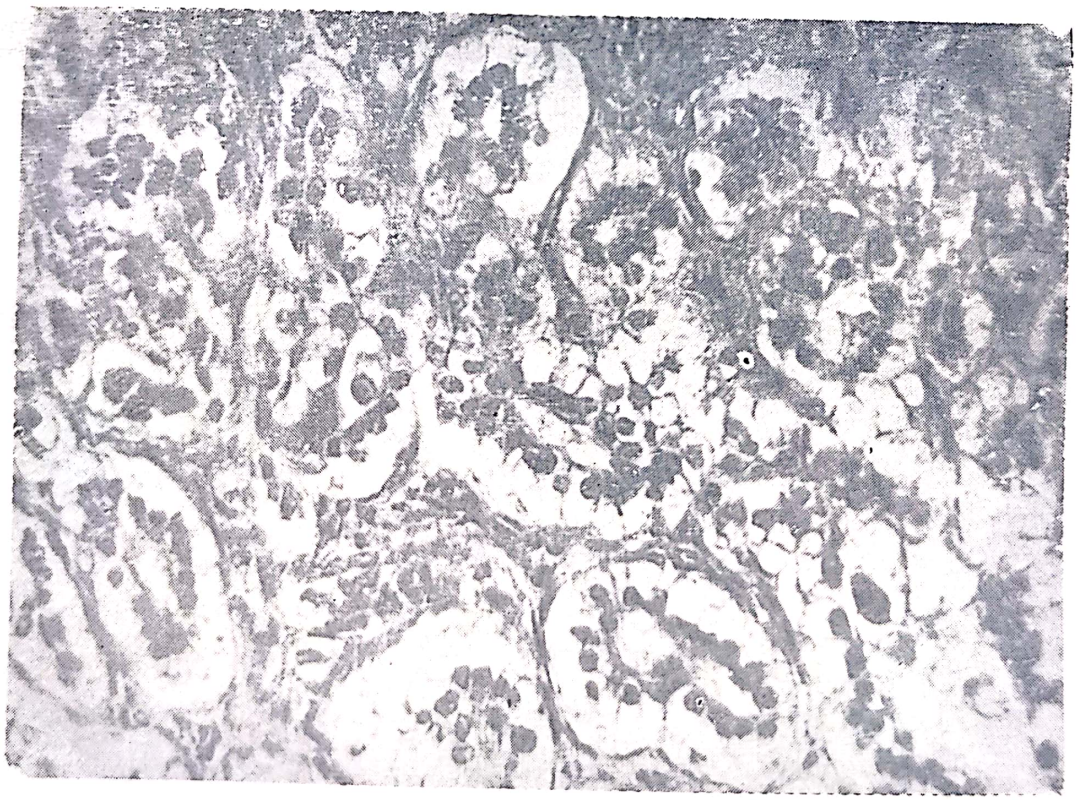


Planșa XXI — **42.** Cultură de țesut dintr-o tumoră de granuloasă, cu aspect sarcomatoid. Creștere în monostrat de celule cu nuclei polimorfi. În dreapta o figură mitotică anormală (H.E. × 600). **43.** Tecom. Țesut fibros fasciculat, bogat în fibre colagene. Secțiune histopatologică (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



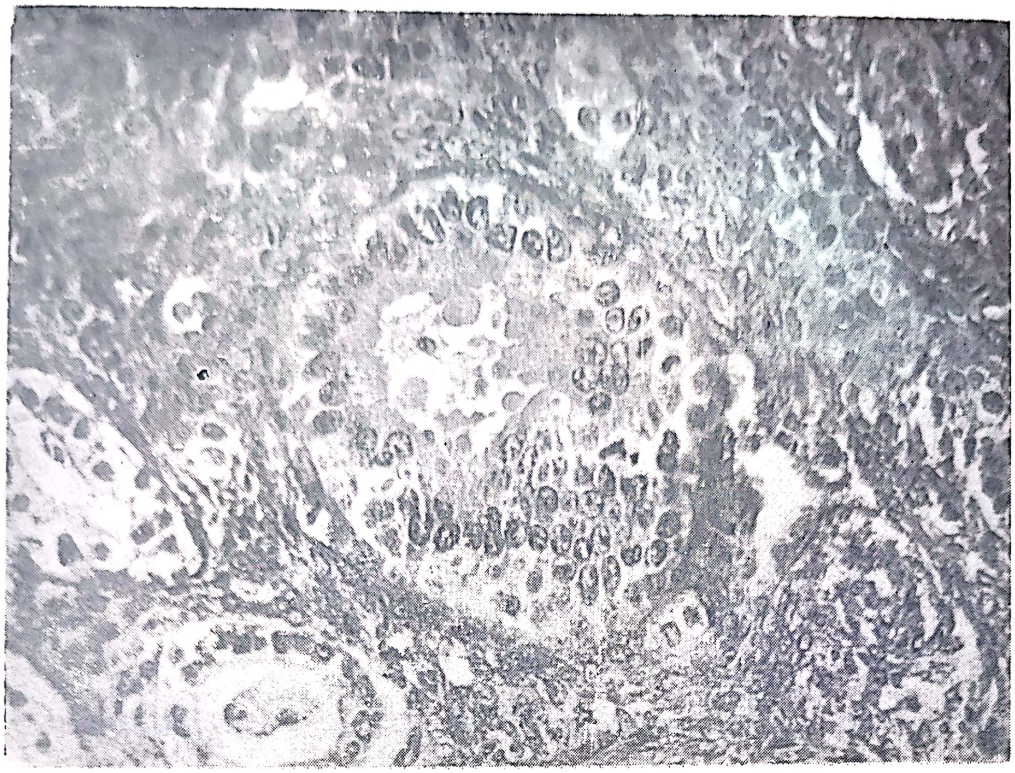
44



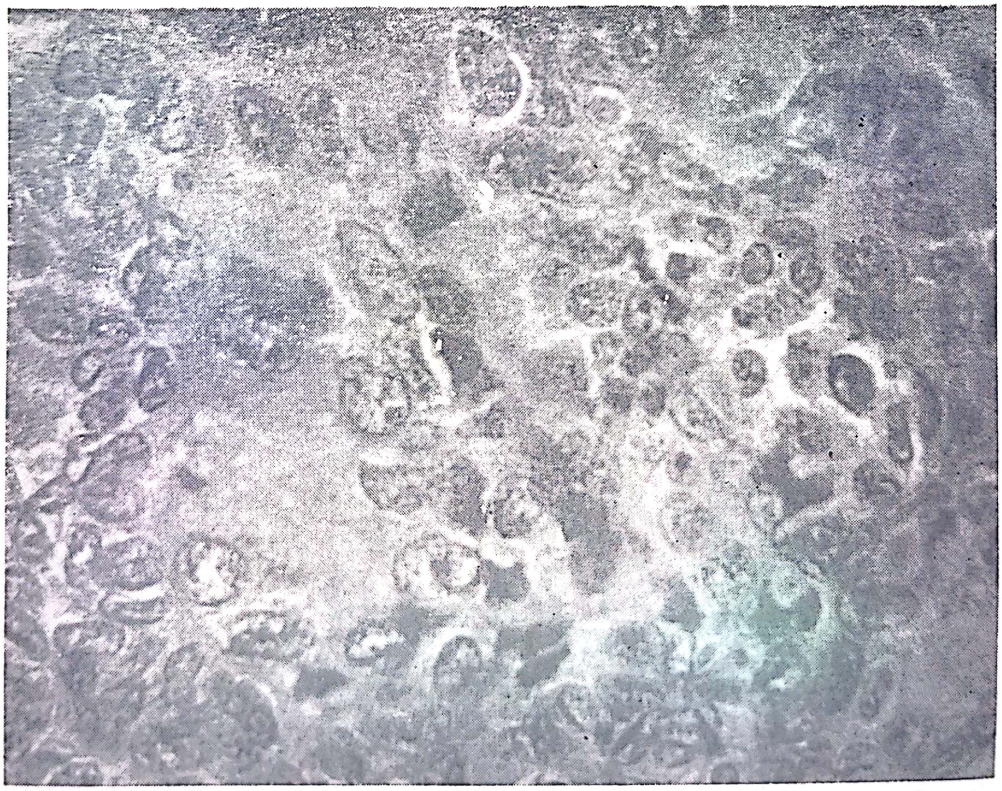
45

Planșa XXII — **44.** Luteom. Aspect microscopic. Plajă de celule tumorale poliedrice, cu nuclei rotunzi și citoplasmă abundentă (H.E. × 200). **45.** Arenoblastom, formă adenomatoasă. Lumene glandulare mărginite de celule cilindrice cu nuclei rotunzi și citoplasmă clară (H. E. × 400).

Scanned with OKEN Scanner



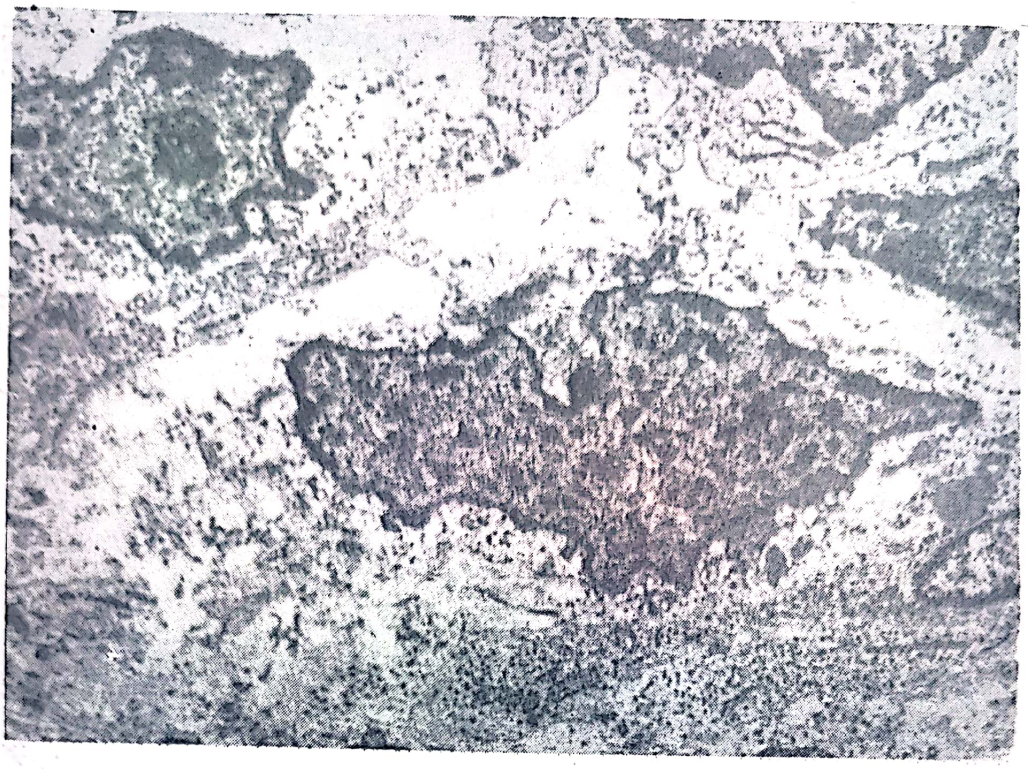
46



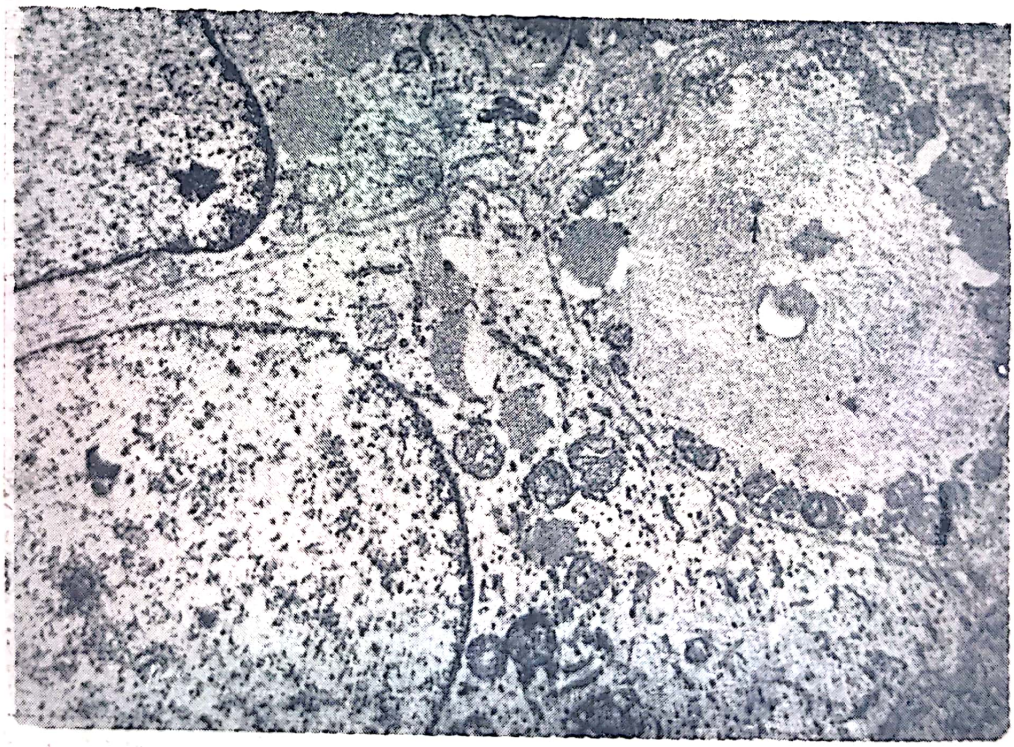
47

Planșa XXIII — **46.** Arenoblastom, formă intermediară. Lumene glandulare pline de celule tumorale, avînd nuclei polimorfi și citoplasmă vacuolată (H.E.× 400). **47.** Arenoblastom, formă sarcomatoasă. Celulele tumorale invadează difuz stroma înconjurătoare (H.E.×400).

Scanned with OKEN Scanner



48

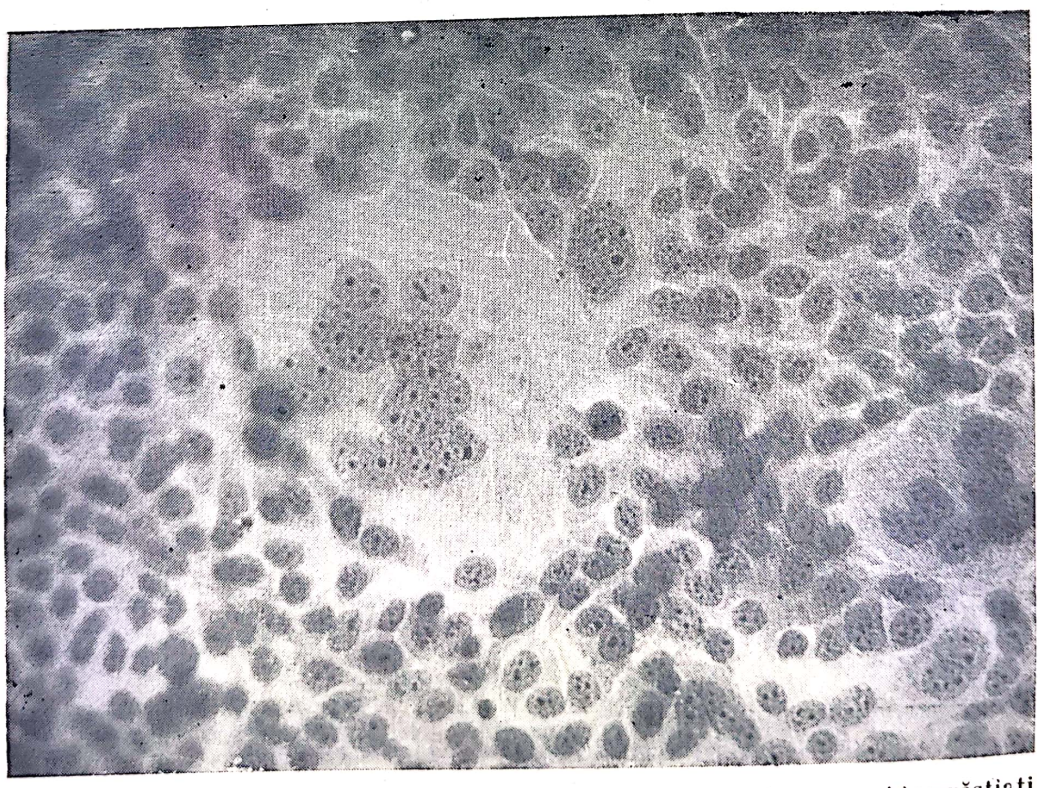


49

Planșa XXIV — 48. Arenoblastom. Micrografie electronică. Celule fusiforme avînd nuclei ovoizi cu numeroase arii de heterocromatină (×7100) (după Murad și colab., 1973). 49. Grupuri de celule poliedrice prezentînd picături lipidice împrăștiate și arii de fibrile citoplasmatice dispuse în vîrtejuri (după Murad și colab., 1973).

Scanned with OKEN Scanner

50

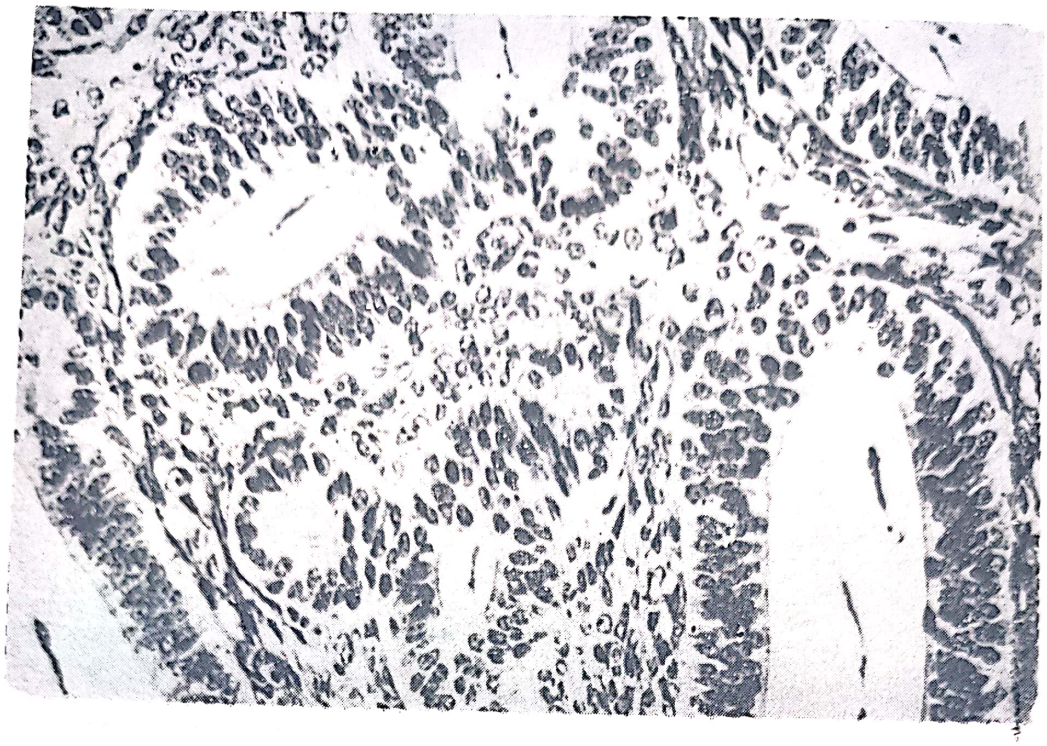


51

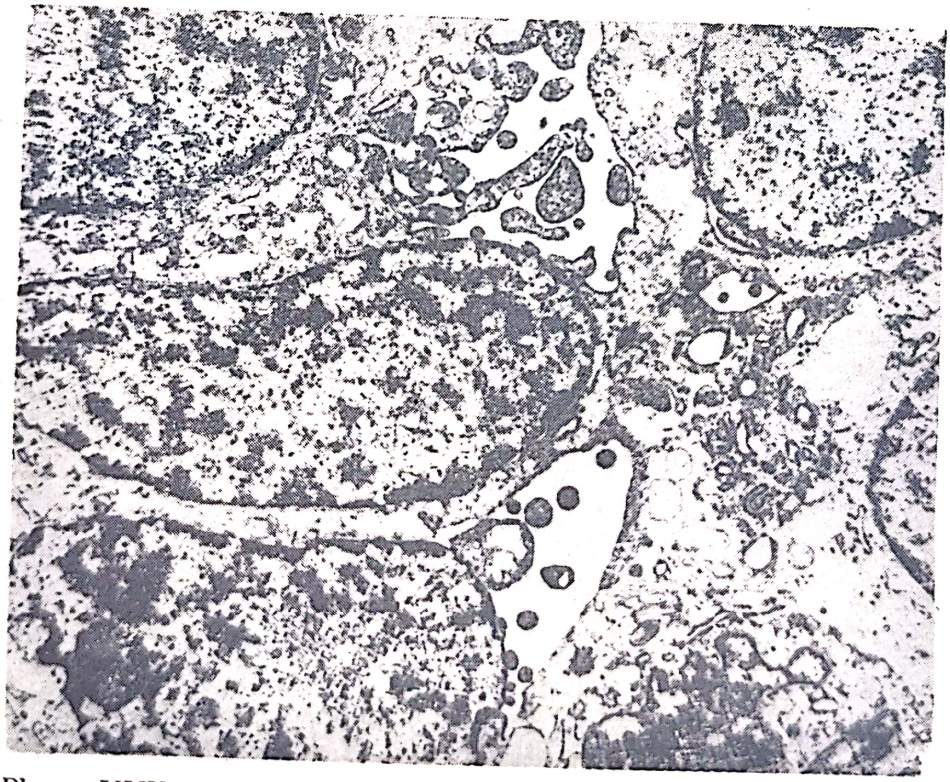
Planșa XXV—**50.** Celule intermediare, cu nuclei ovoizi și desmozomi împrăștiați între celulele adiacente. Se observă și structura fibrilară (×8750) (după Murad și colab., 1973). **51.** Cultură de țesut din arenoblastom, formă nediferențiată.

Scanned with OKEN Scanner

52

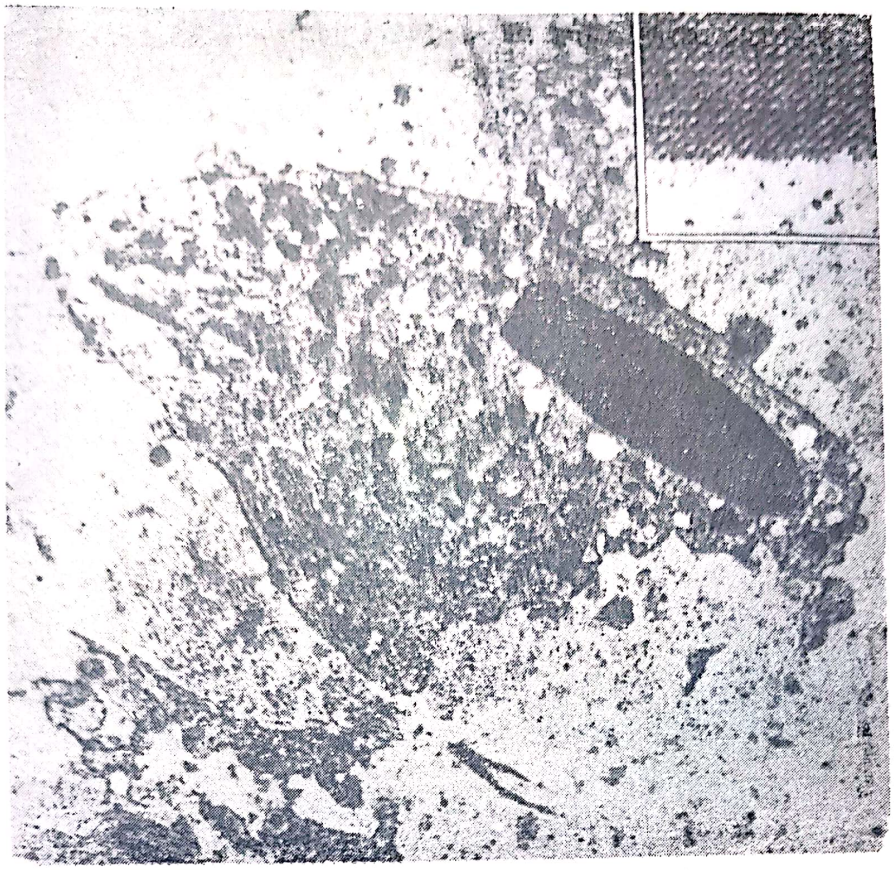


53



Planșa XXVI — **52.** Tumoră cu celule Sertoli. Aspect microscopic. Tubi foarte diferențiați cu lumene neregulate, mărginiți de un epiteliu multistratificat, nuclei mici și uniformi, cu nucleoli mici (H.E. × 114) (după Ramzy și Bos, 1976). **53.** Aspect electronomicroscopic. Reticul endoplasmic neted abundent, cu dilatații chistice. De relevat, forma neregulată a unor nuclei datorită invaginațiilor adînci (× 12000) (după Ramzy și Bos, 1976).

Scanned with OKEN Scanner

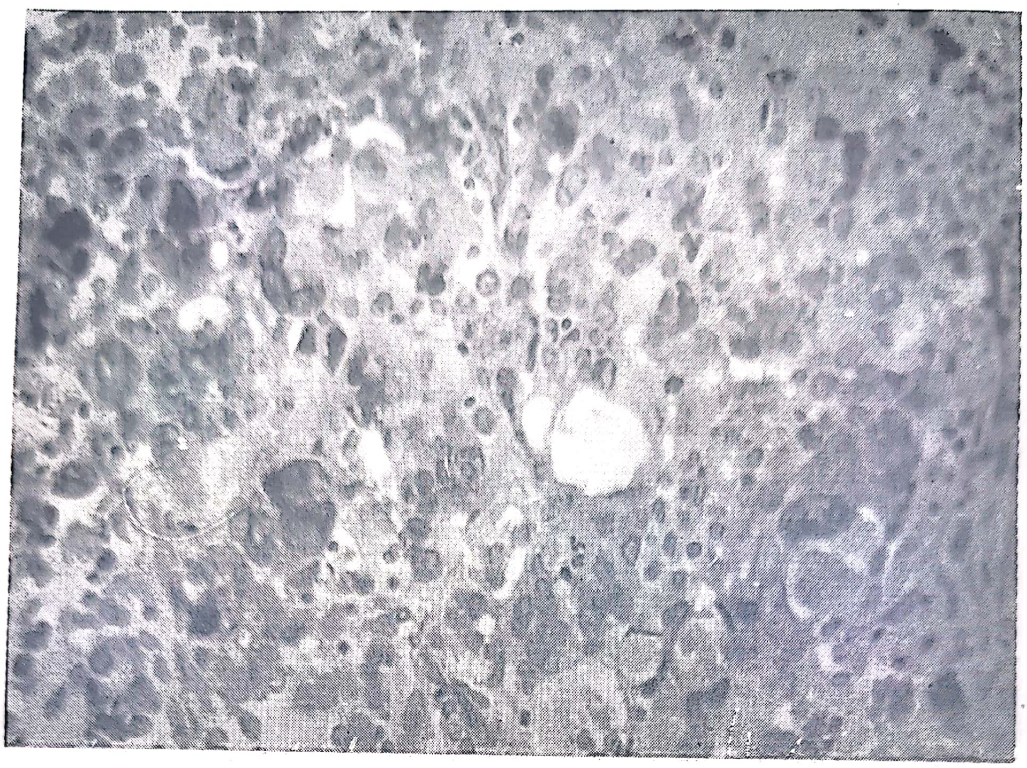


54

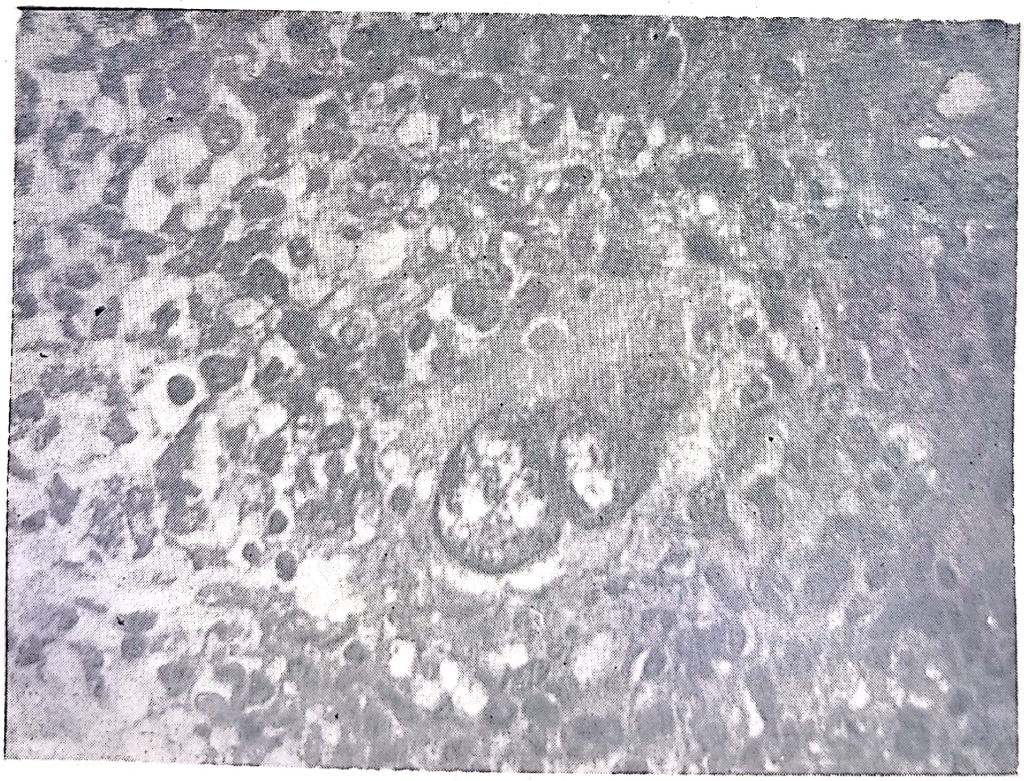
55

Planșa XXVII — **54.** Electronomicrografia unei celule Leydig cu un cristaloid (×5600). Detaliu : structura cristaloidului la × 75000 (după Hameed, 1972). **55.** Chist dermoid. Aspect microscopic. Fragment de tumoră în care se găsesc epiderm, mugurele pilos, țesut conjunctiv și țesut gras (H.E. ×100).

Scanned with OKEN Scanner



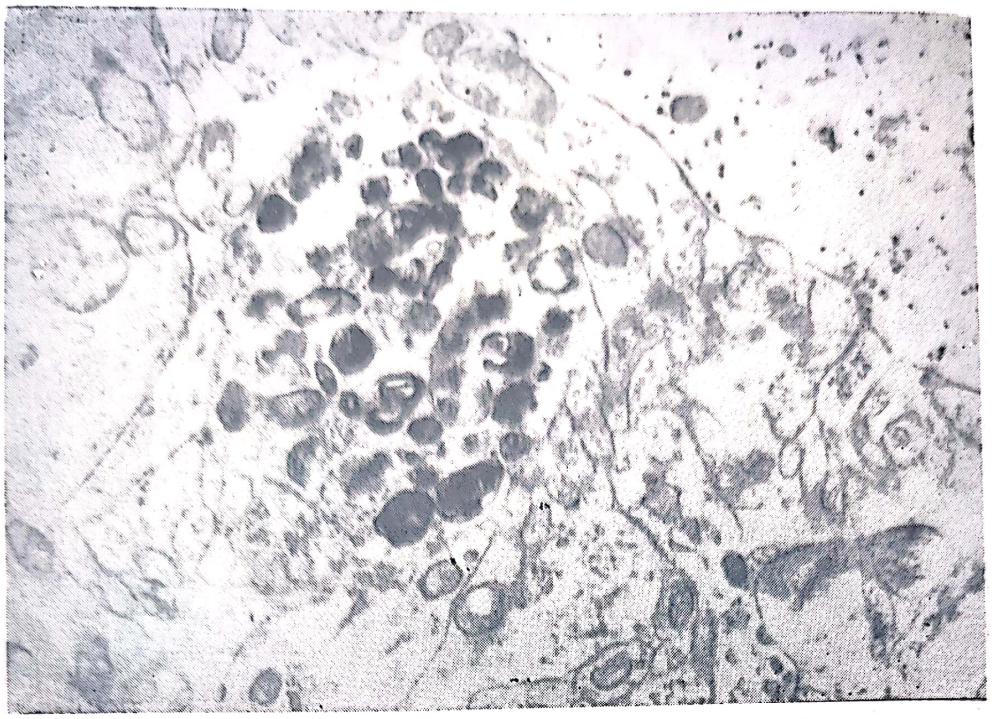
56



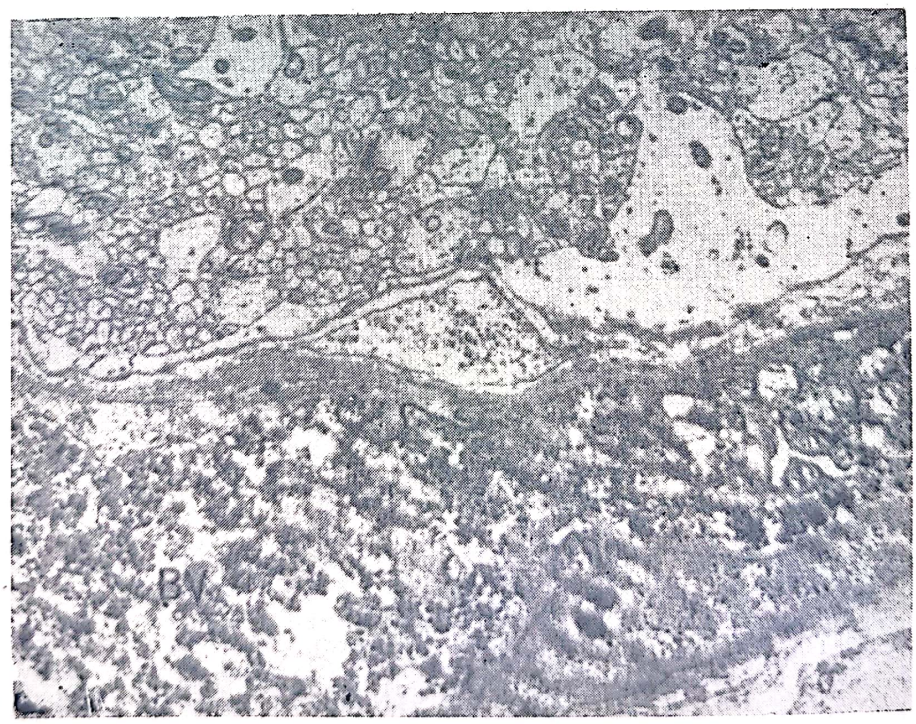
57

Planșa XXVIII — **56.** Teratocarcinom cu aspect de carcinom anaplazic. Numeroase celule gigante (H. E. × 100). **57.** Teratocarcinom cu aspect mezonefroid. În centrul figurii, o celulă gigantă binucleată (H. E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



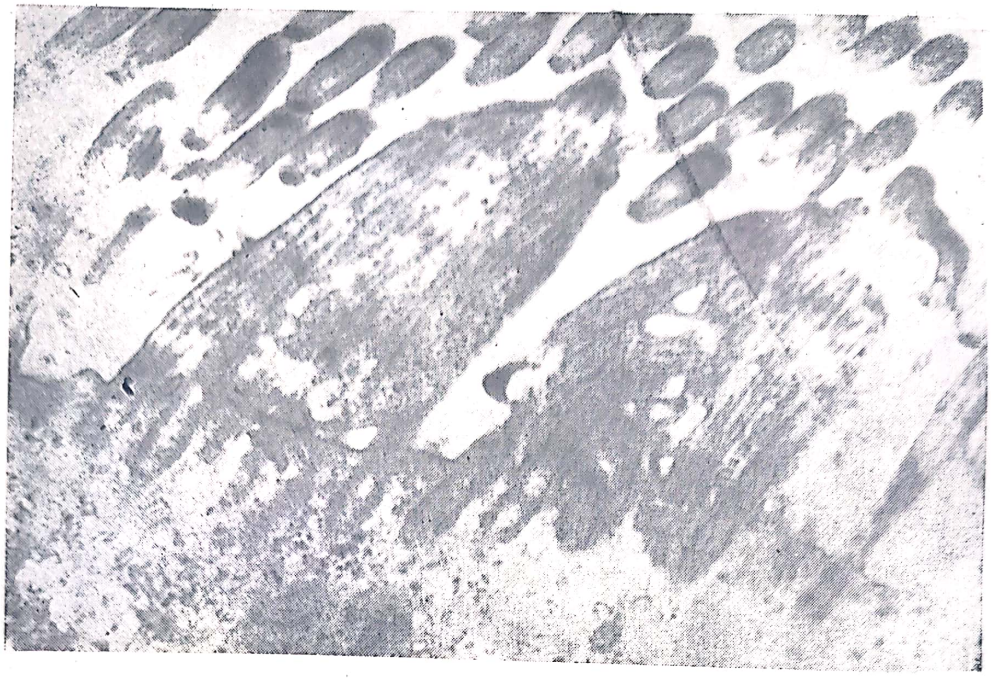
58



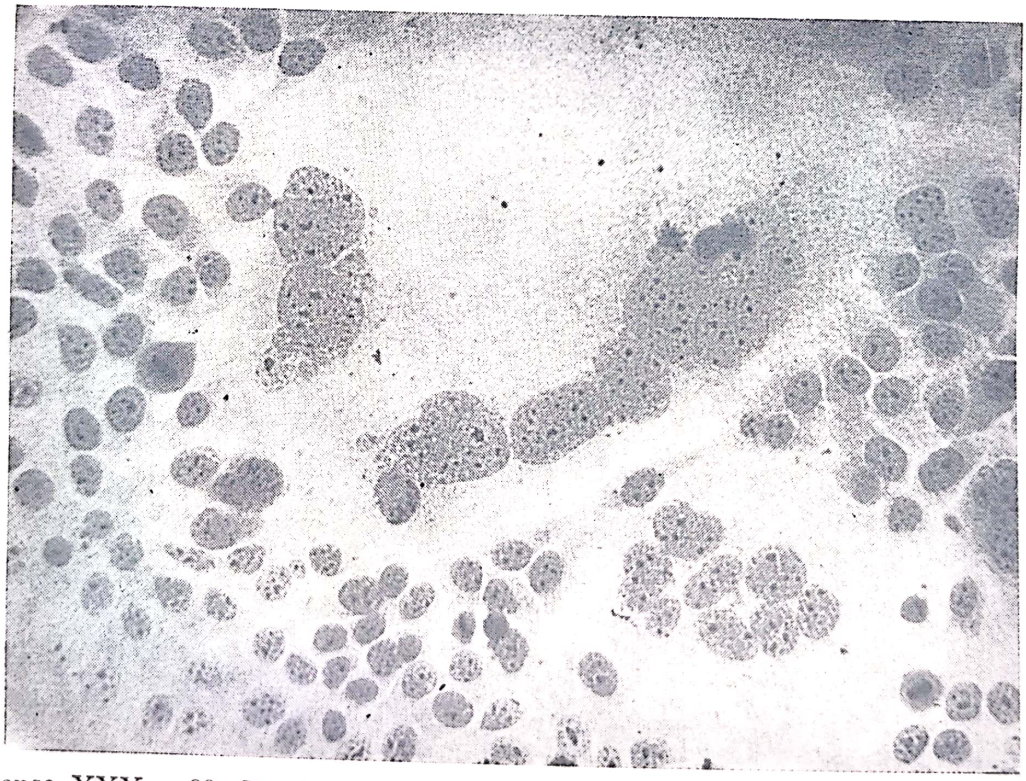
59

Planșa XXIX — **58.** Teratocarcinom. Electronomicrografie. Țesut neuroglial neoplazic. În centrul figurii, o prelungire neuritică în curs de degenerare, cu un diametru crescut, plină de corpi denși de tipul celor care se găsesc în creierul senil (× 20000) (după Luse și Vietti, 1968). **59.** Teratom. Electronomicrografie. Țesut cerebral neoplazic, cu vase sanguine trombozate (BV). Se găsesc axoni nemielinizați și prelungiri gliale (× 10000) (după Luse și Vietti, 1968).

Scanned with OKEN Scanner



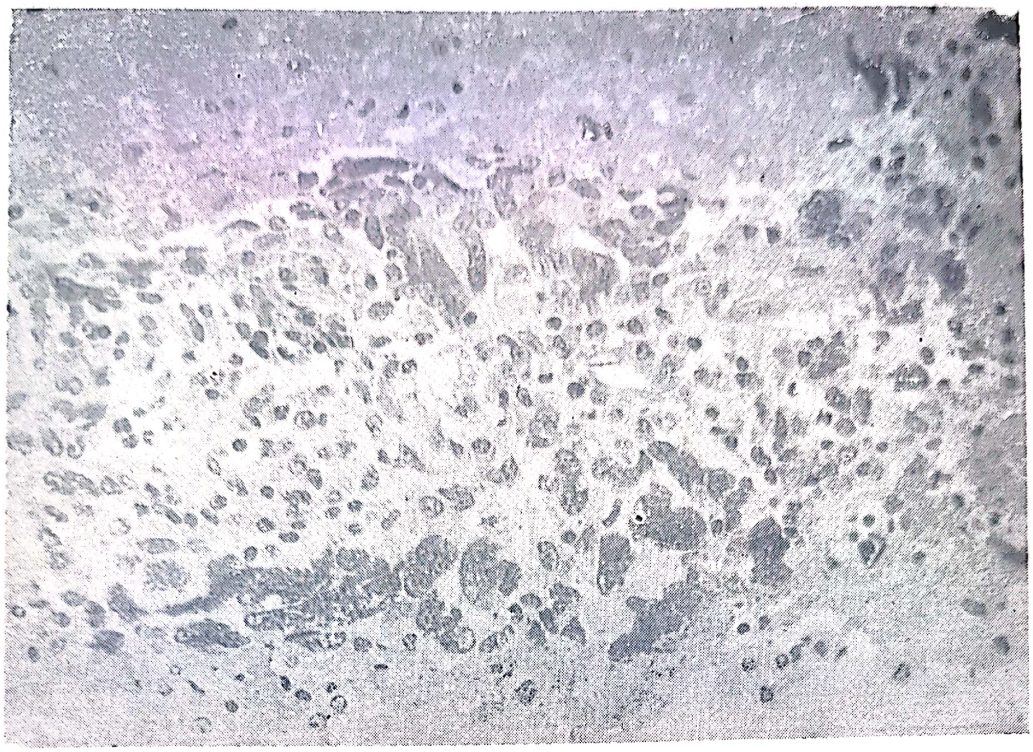
60



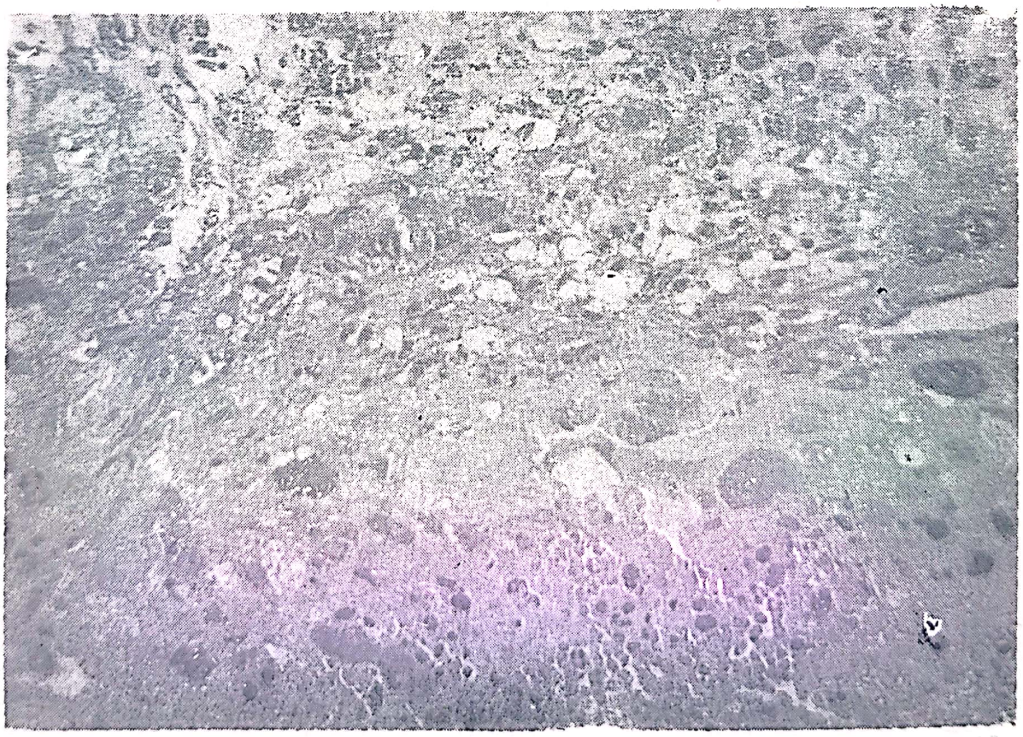
61

Planşa XXX — **60.** Teratom. Electronomicrografie. Epiteliu ciliat anormal : 3—5 cili sînt înconjuraţi de o membrană limitantă. Filamentele ciliate sînt oblice (× 20000) (după Luse şi Vietti, 1968). **61.** Cultură de ţesut dintr-un teratocarcinom. Creştere de tip epitelial. Se găsesc numeroase celule gigante multinucleate (H. E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



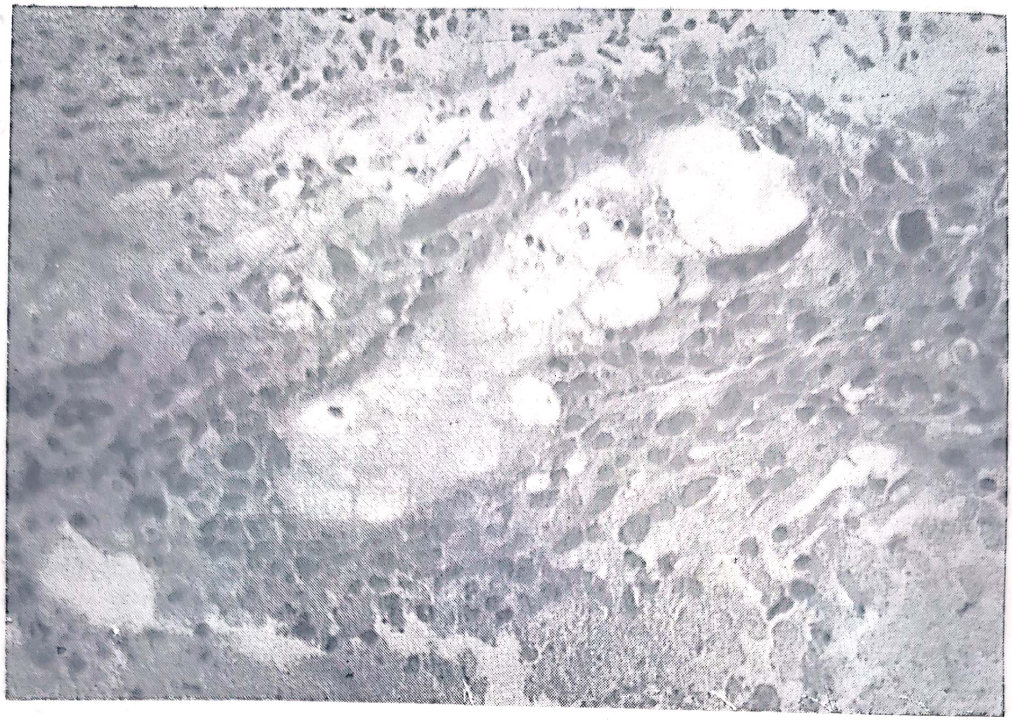
62



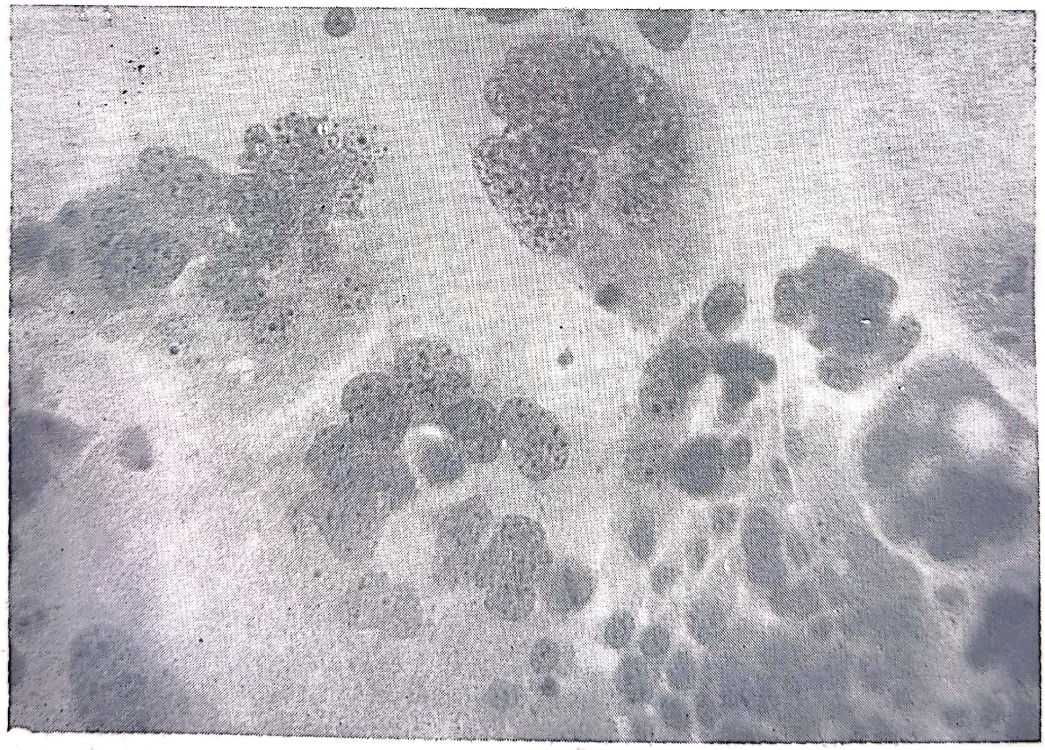
63

Planşa XXXI — **62.** Teratocarcinom transplantat la hamster. Se relevă aspectul nediferenţiat al celulelor şi numărul mare de celule gigante (H. E. × 200). **63.** Coriocarcinom ovarian. Aspect microscopic. Plaje de celule mici, citotrofoblastice şi celule mari sinciţiotrofoblastice. Numeroşi nuclei giganţi (H. E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



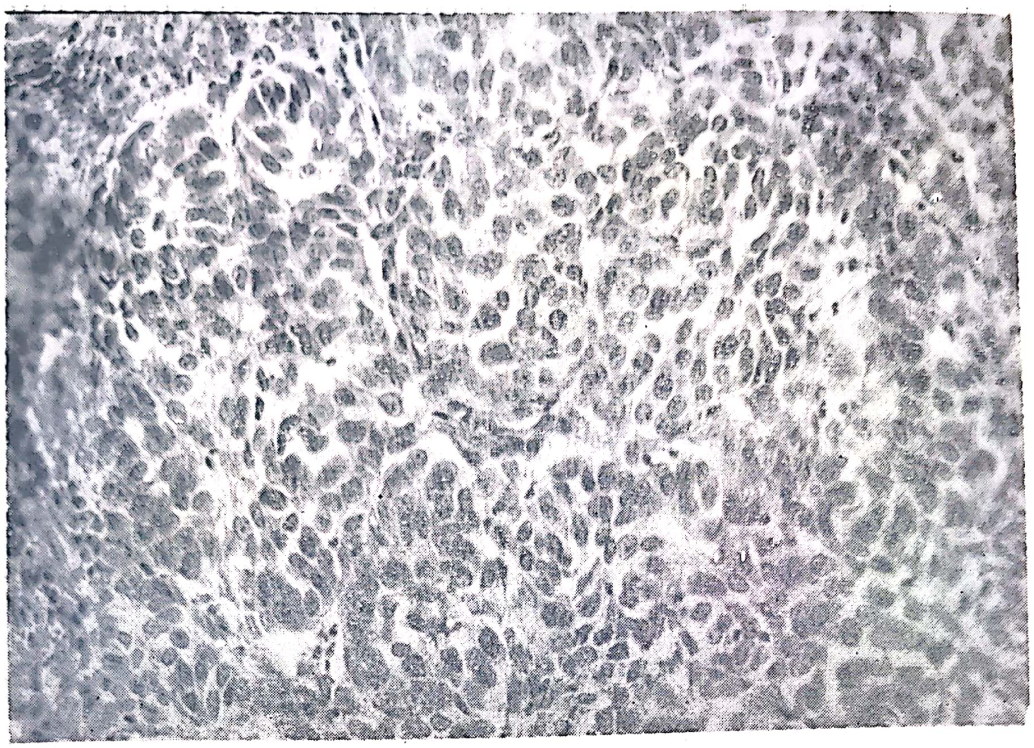
64



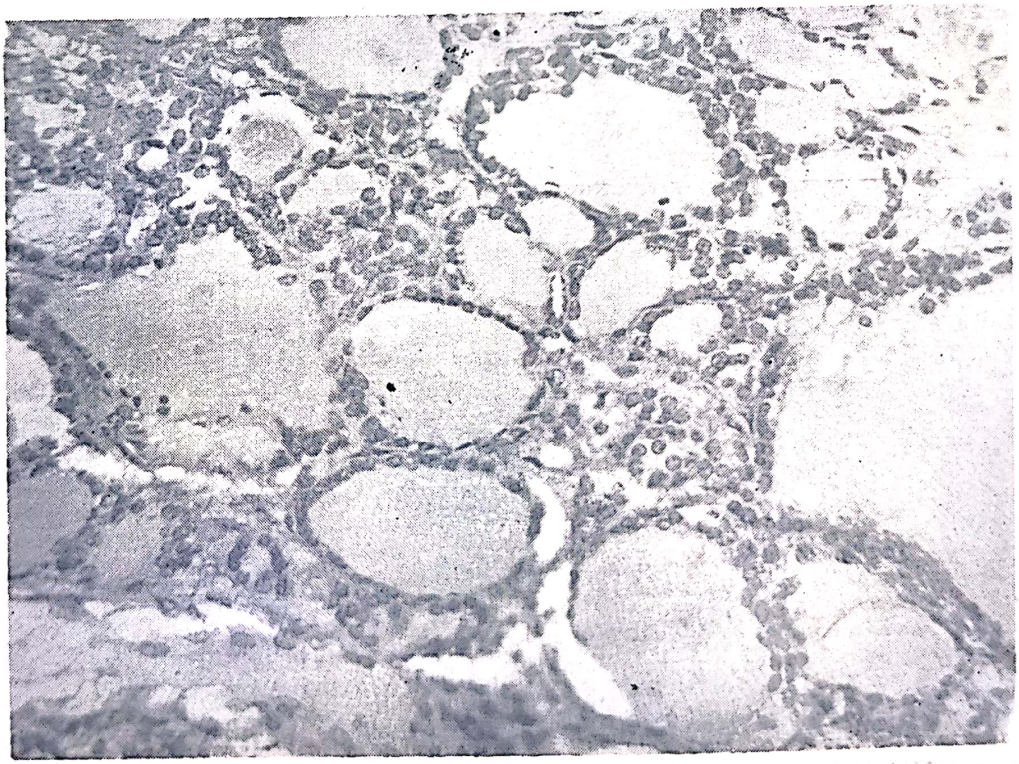
65

Planșa XXXII — **64.** Coriocarcinom ovarian. În centrul figurii, un vas (H.E. × 200). **65.** Cultură de țesut, același caz. Numeroase celule gigante sincițiale (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



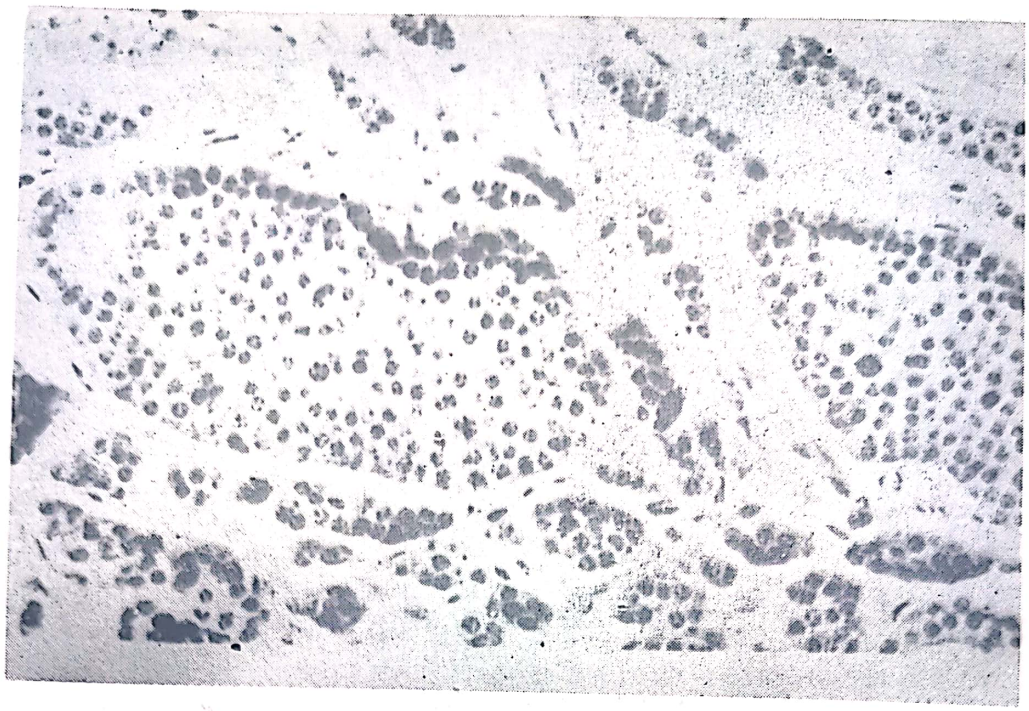
66



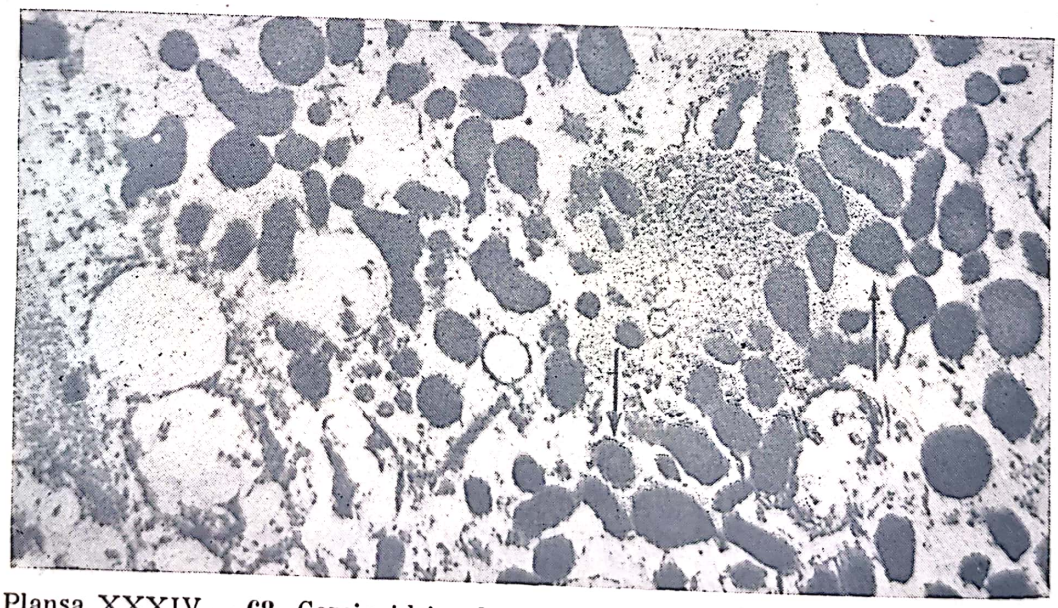
67

Planșa XXXIII — **66.** Melanom malign. Aspect microscopic. Tumora este formată din numeroase cuiburi și cordoane de celule alungite sau rotunde, bine delimitate, cu nuclei ovalari sau rotunzi și nucleoli voluminoși (H. E. × 200) **67.** Gușă ovariană. Aspect de glandă tiroidă : numeroase vezicule pline cu coloid (H. E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



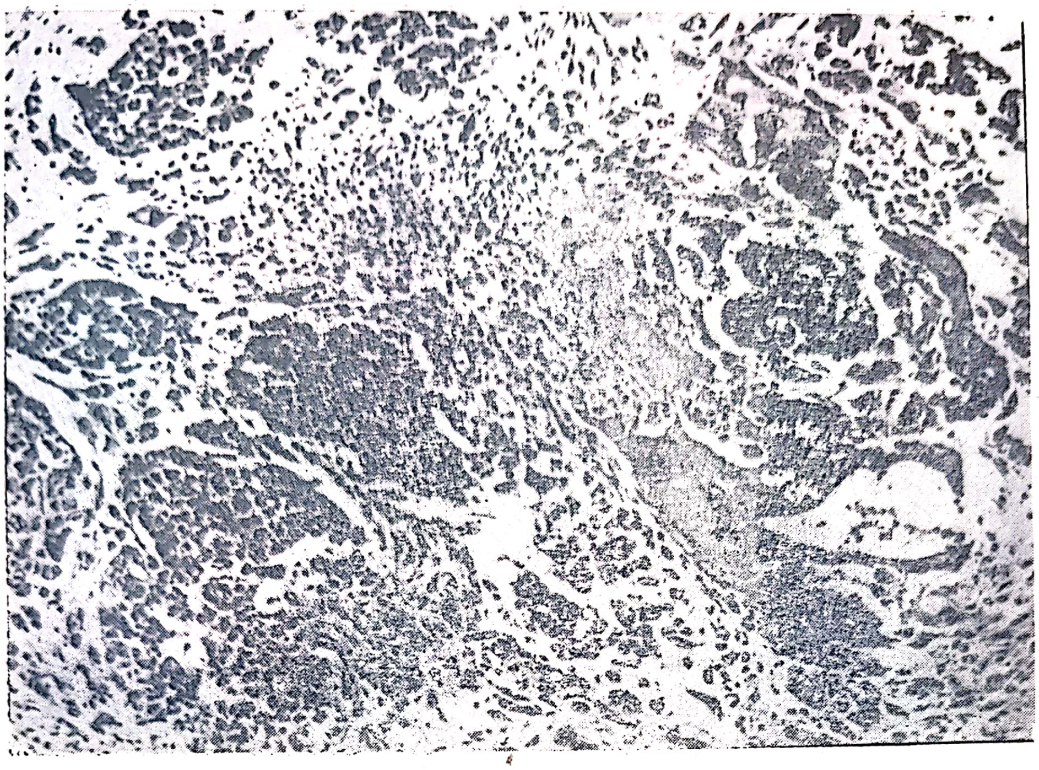
68



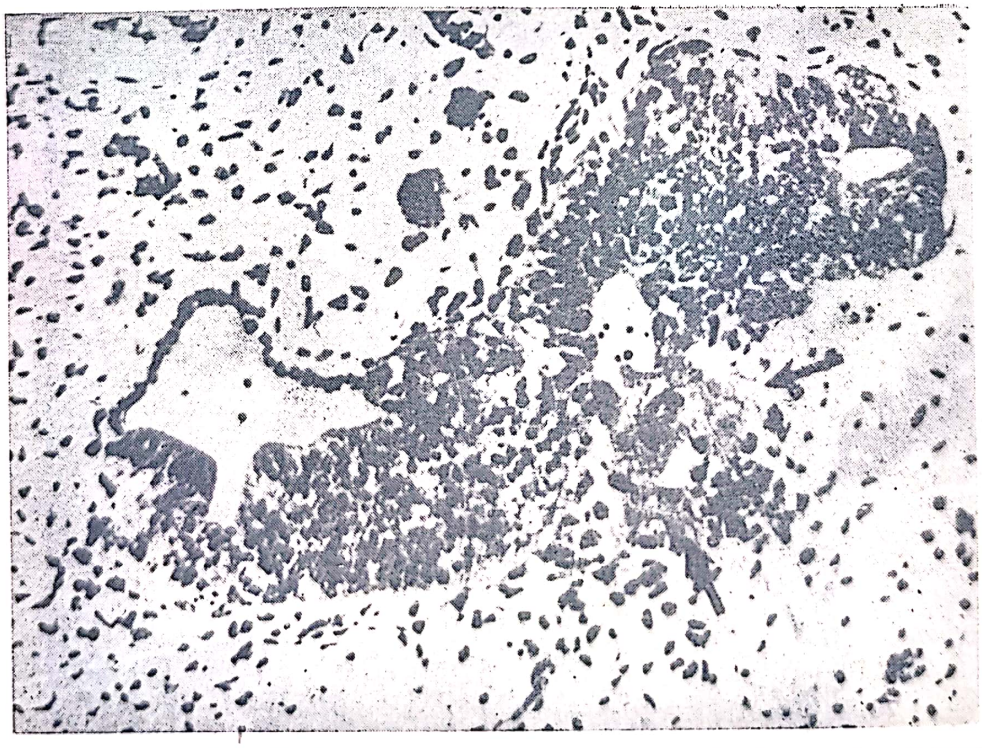
69

Planşa XXXIV — **68.** Carcinoid insular primar în ovar. Insulele de celule epiteliale sînt separate de o stromă fibroasă (H. E. × 290) (după Sarratoni şi Robboy, 1975). **69.** Carcinoid insular metastatic în ovar (tumoră primară în ileon). O margine electronclară separă granulele polimorfe de membrana lor limitantă (săgeţile) (× 25650) (după Sarratoni şi Robboy, 1975).

Scanned with OKEN Scanner



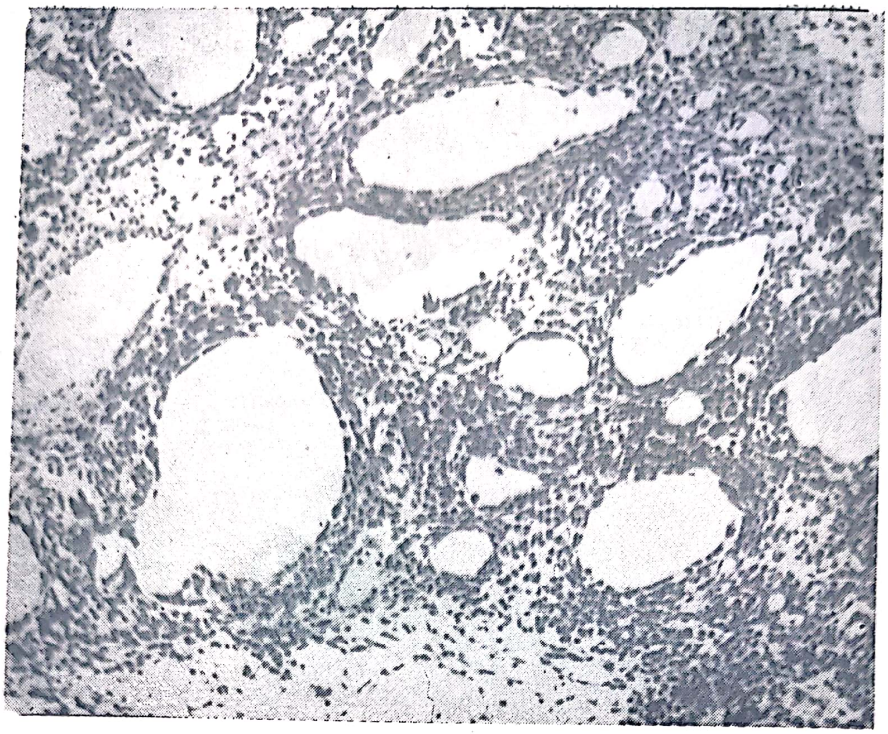
70



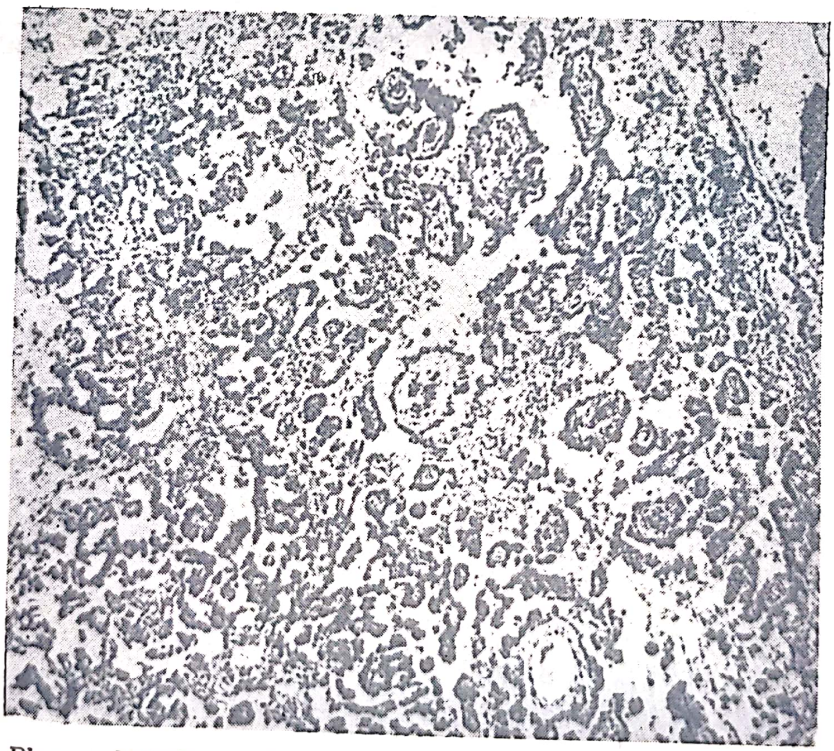
71

Planşa XXXV — **70.** Embriomul poliembrionic. Aspect microscopic. Multiple celule gigante sinciţiotrofoblastice în stromă. Celulele tind să fie izolate şi lipseşte legătura strînsă cu citotrofoblaştii caracteristică coriocarcinomului (H. E. × 56). (după Kurman şi Norris, 1976b). **71.** Corp embrioid amorf, prezentînd formarea sacului vitelin şi diferenţiere trofoblastică (H. E. × 165) (după Kurman şi Norris, 1976b).

Scanned with OKEN Scanner



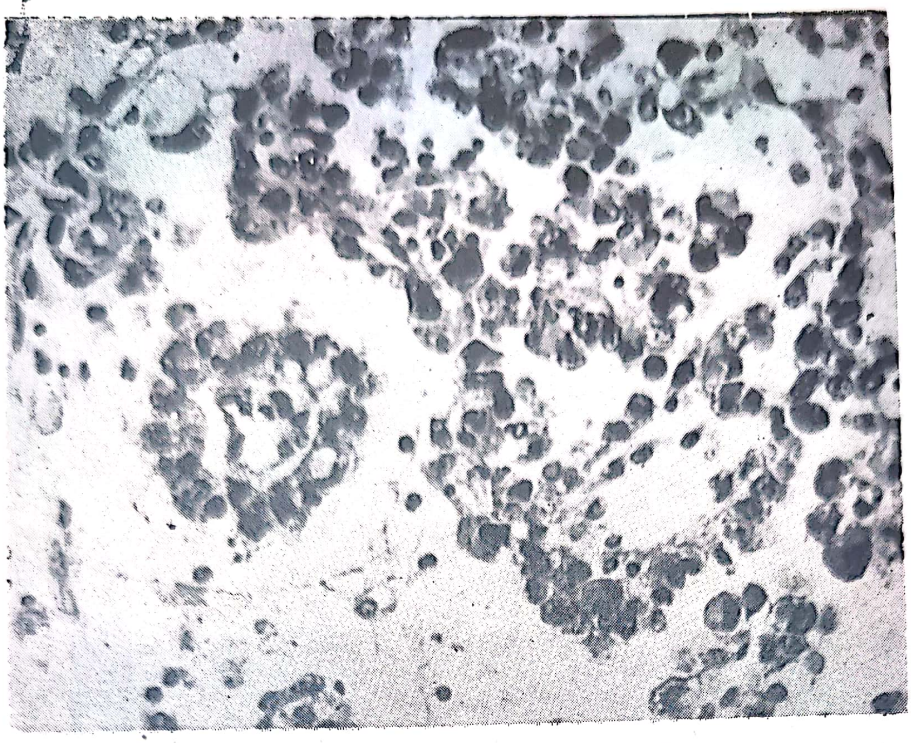
72



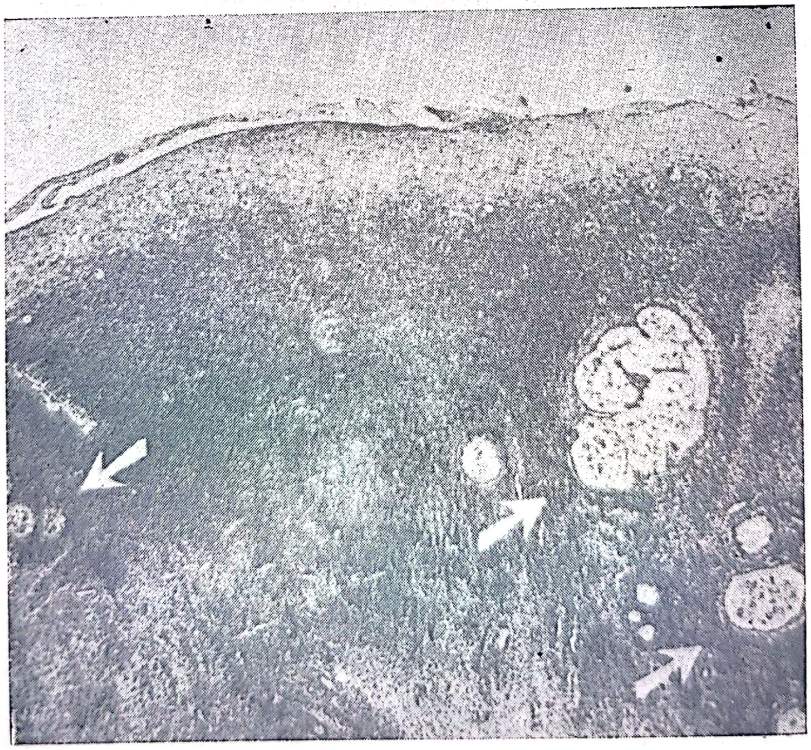
73

Planșa XXXVI — Tumora sinusului endodermic. Secțiune histopatologică. **72.** Aspect vitelin polivezicular caracterizat prin numeroase cavități chistice mărginite de celule epiteliale aplatizate și o stromă densă bogat celulară (H. E. × 100). **73.** Aspect pseudopapilar dat de prezența a numeroși corpi Schiller-Duval (H. E. × 80) (după Kurman și Norris, 1976a).

Scanned with OKEN Scanner



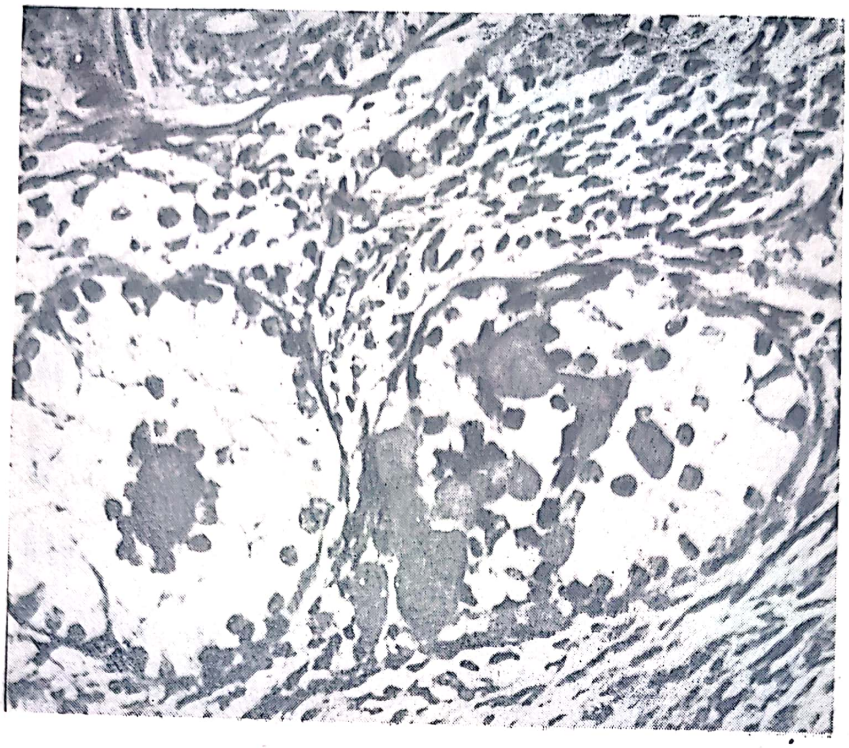
74



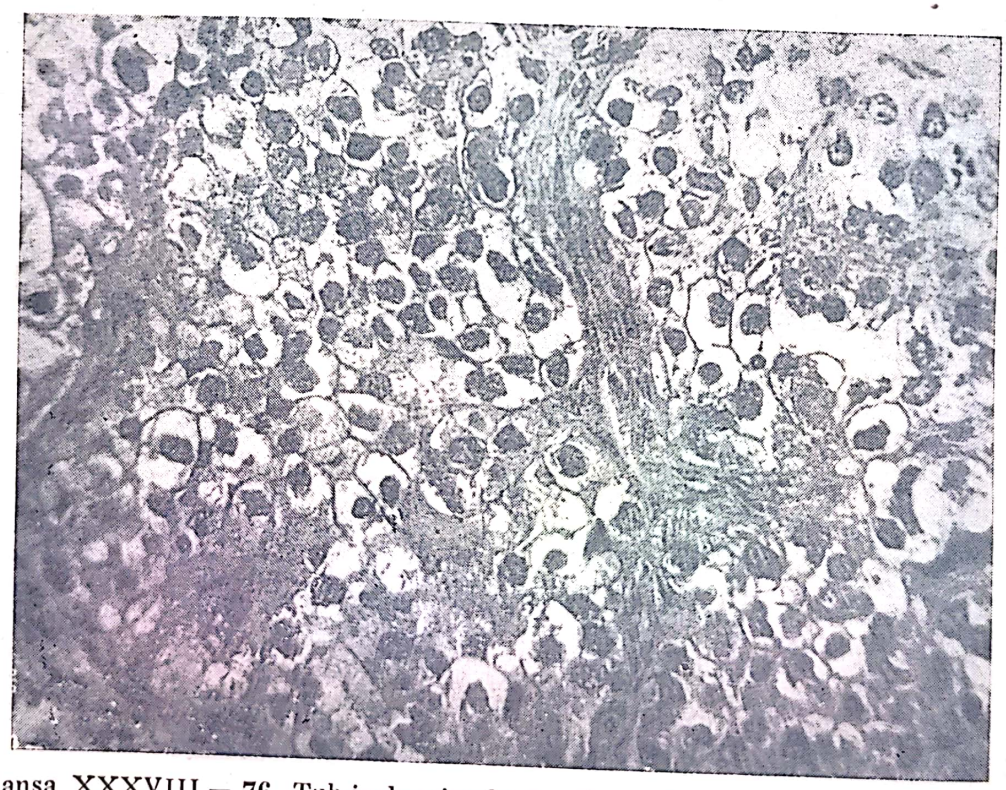
75

Planșa XXXVII — **74.** Corpi Schiller-Duval (H.E. × 265) (după Kurman și Norris, 1976). **75.** Tumora cordoanelor sexuale cu tubi inelari. Aspectul microscopic. Multiple focare tumorale (săgeţile în stroma ovariană) (× 27) (după Scully, 1970).

Scanned with OKEN Scanner



76

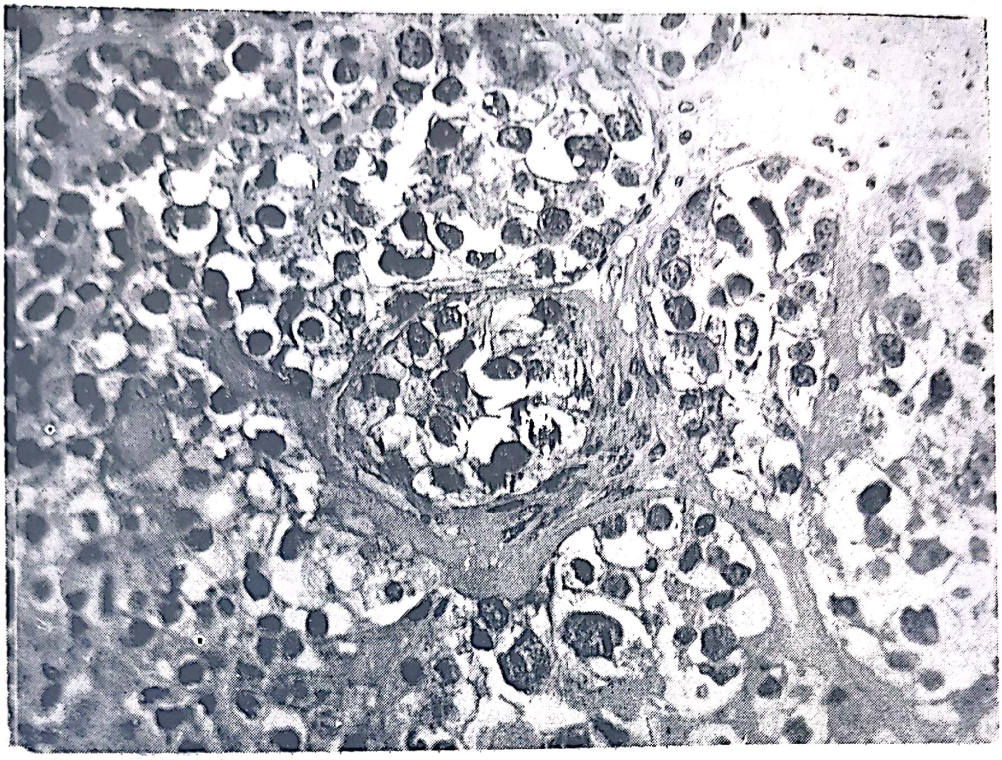


77

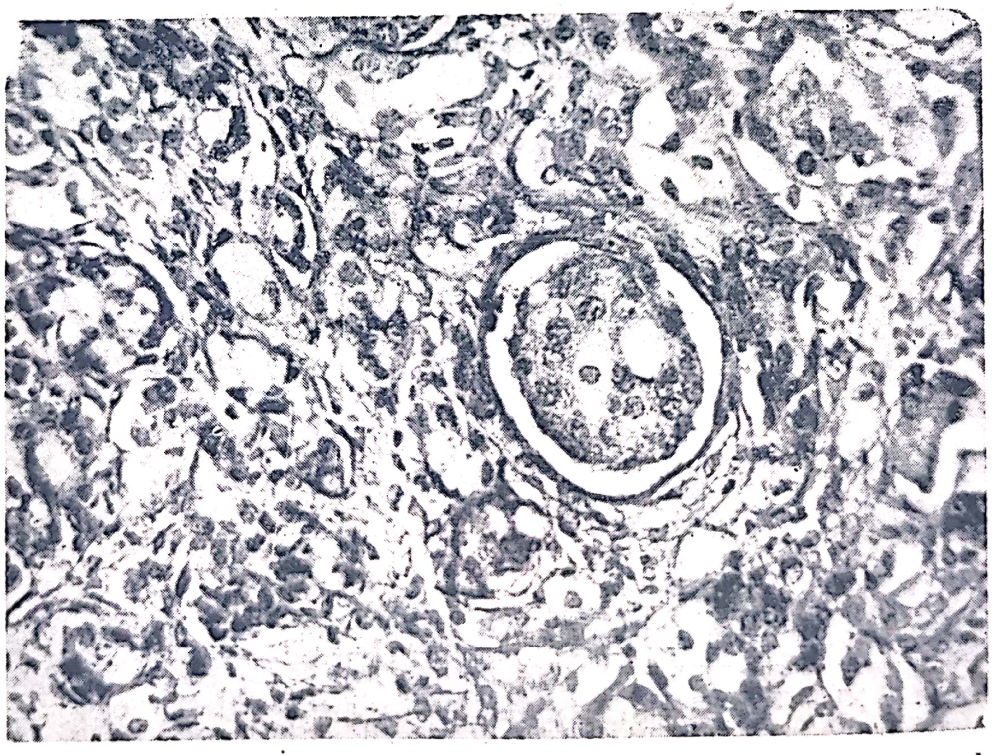
Planșa XXXVIII — **76.** Tub inelar simplu, în stînga, și tub inelar mai complex, în dreapta, cu corpusculi hialini coalescenți fuzionînd cu membrana bazală îngroșată (× 350) (după Scully, 1970). **77.** Tumoră cu celule clare, formă solidă. Secțiune histopatologică. Predomină plaje continue de celule clare (H. E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner

78

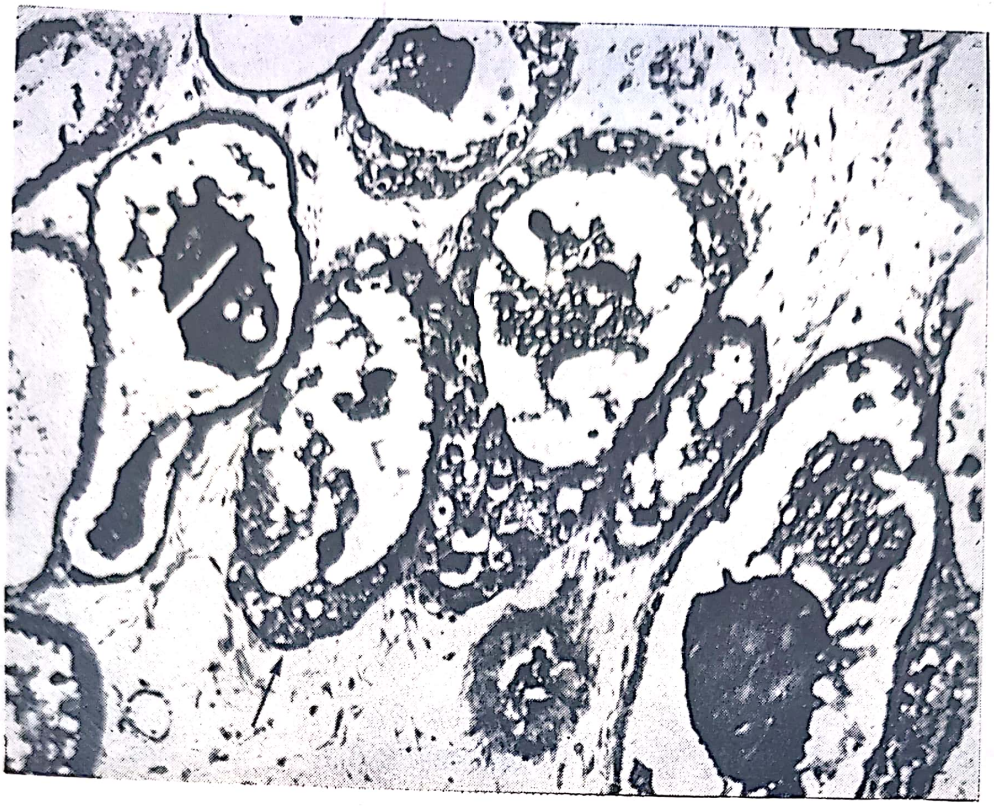


79



Planşa XXXIX — **78.** Tumoră cu celule clare, formă glandulară. Prezenţa de lumene glandulare bordate de celule clare sau celule în cui de tapiţerie. În mare parte, lumenele sînt umplute de aceste celule (H. E. × 200). **79.** Tumoră cu celule clare, formă mezonefroidă. În centrul figurii o structură asemănătoare cu glomerulul (H. E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner

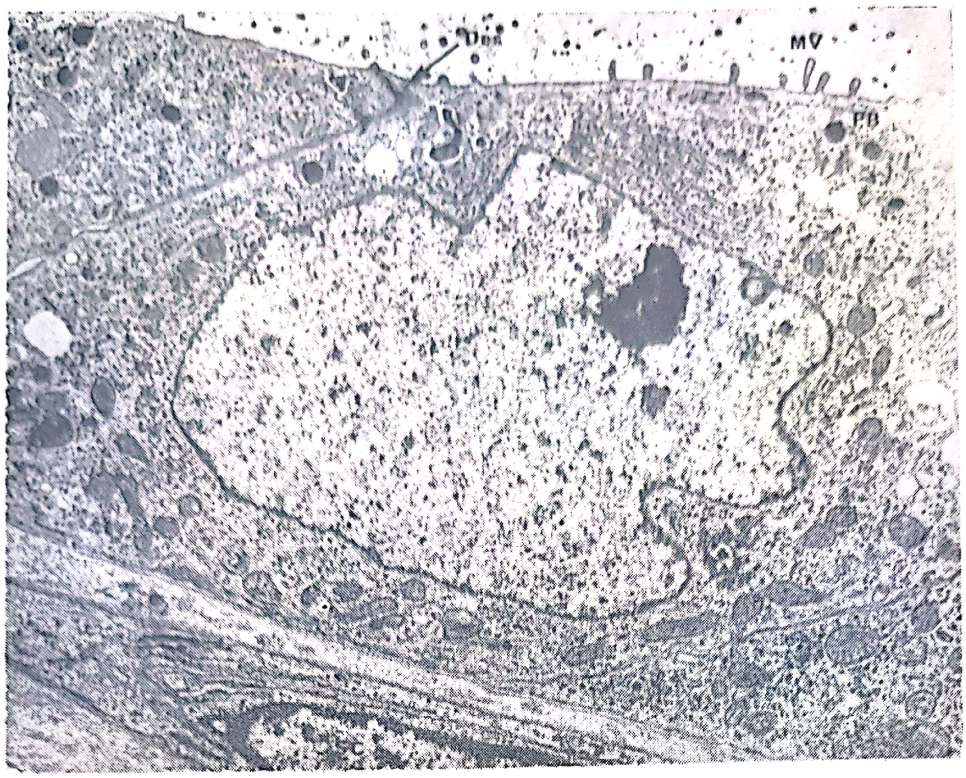


80

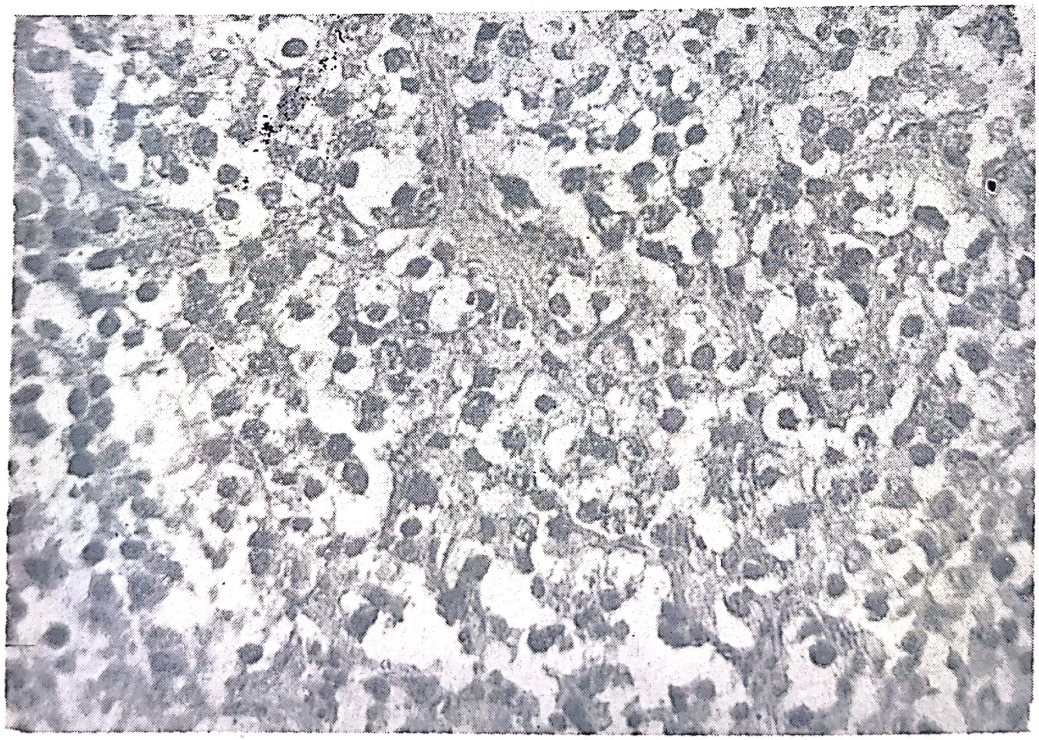
81

Planșa XL — **80.** Tumora cu celule clare. Secțiune la parafină colorată cu PAS : majoritatea celulelor și secrețiile în lumen sînt intens PAS-pozitive. Săgeata indică o membrană bazală PAS-pozitivă (× 120) (după Okagaki și Richart, 1970). **81.** Electronomicrografia unei celule în cui de tapițerie. Celula conține glicogen (G), și numeroase mitocondrii, nucleolul este mare și dens, iar membrana bazală (BM) se vede clar (× 5000) (după Okagaki și Richart, 1970).

Scanned with OKEN Scanner



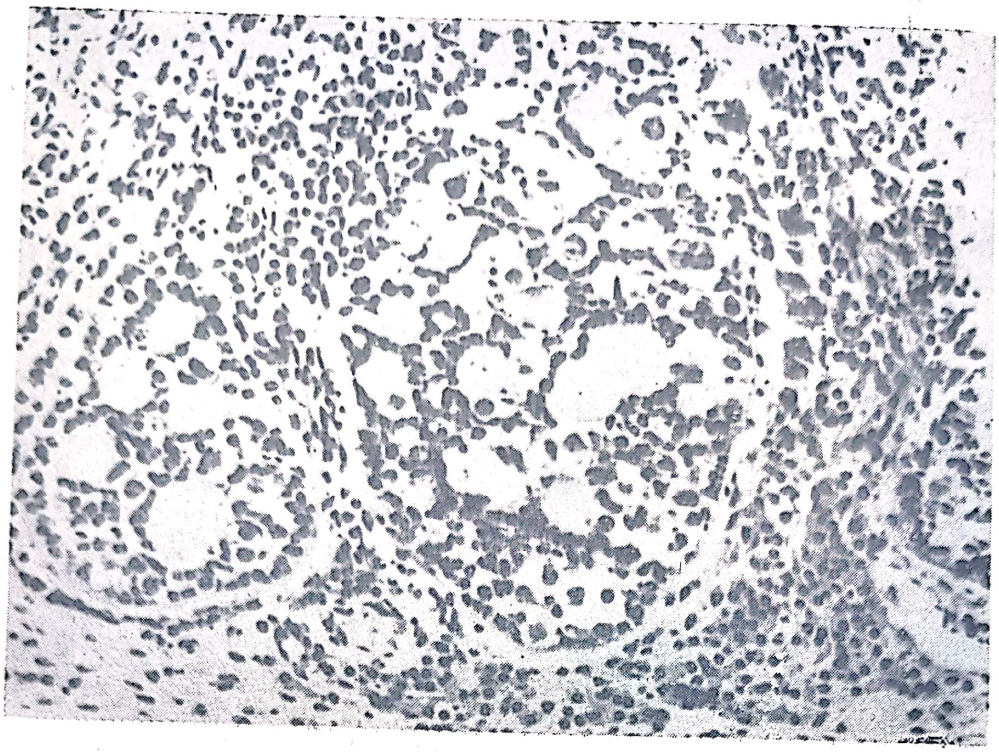
82



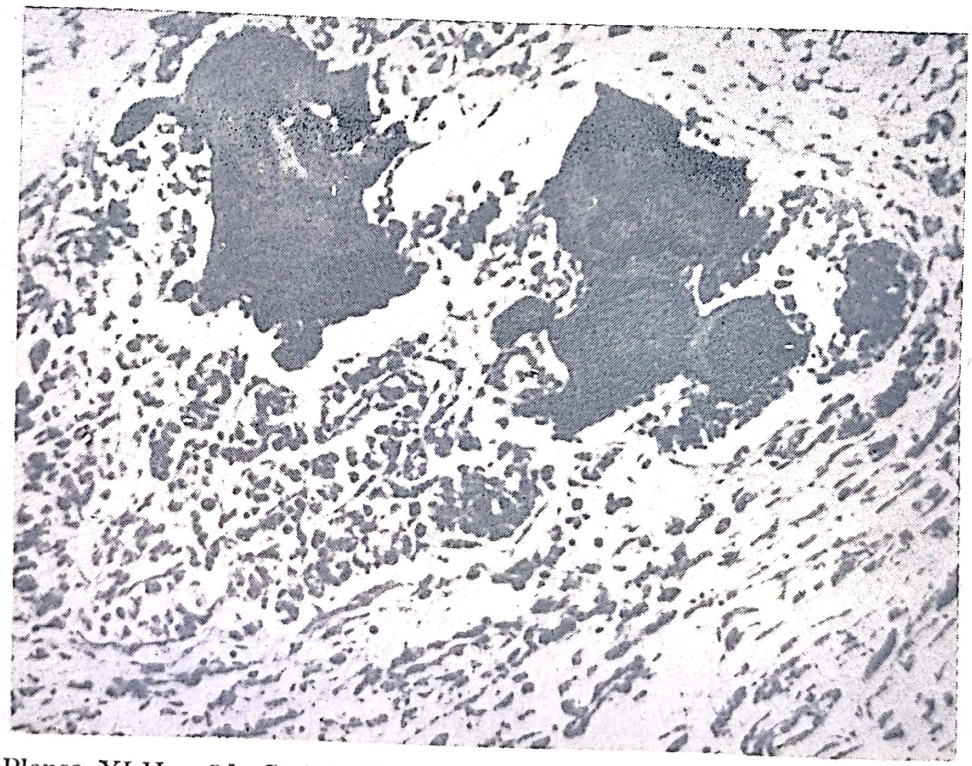
83

Planşa XLI — **82.** Electronomicrografia unei celule în cui de tapiţerie. În citoplasmă se găsesc puţine granule de pigment (PB), microvilii (MV) herniază în lumen, desmozomii sînt prezenţi (Des). Paralel cu membrana bazală în imediata vecinătate, se află o celulă stromală (CS) (× 10000) (după Okagaki şi Richart, 1970). **83.** Disgerminom. Secţiune histopatologică. Plajă de celule mari, poligonale, cu citoplasmă clară (H. E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner



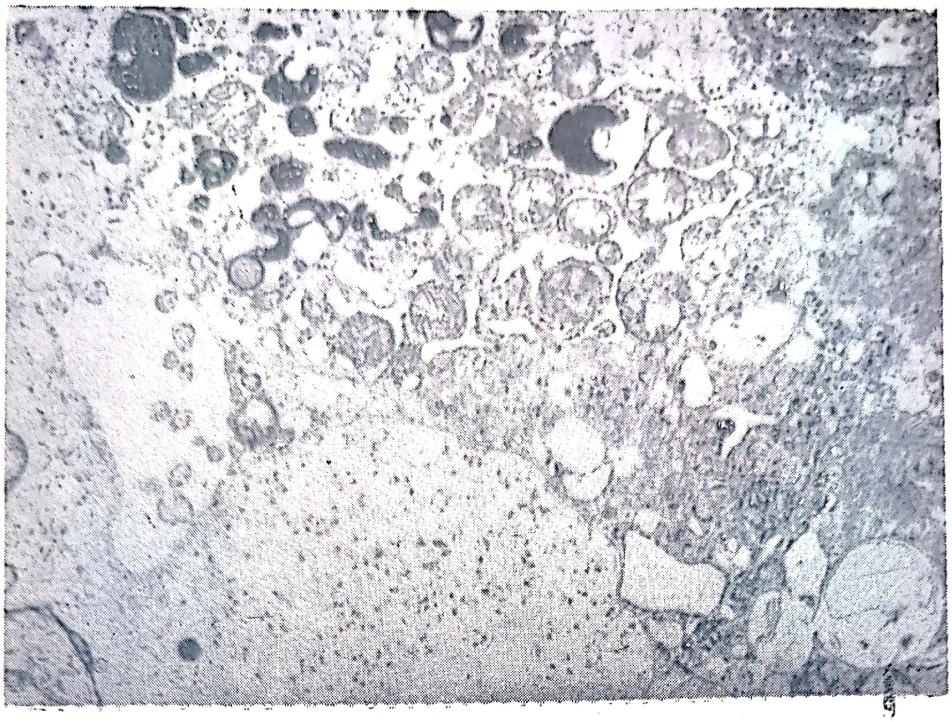
84



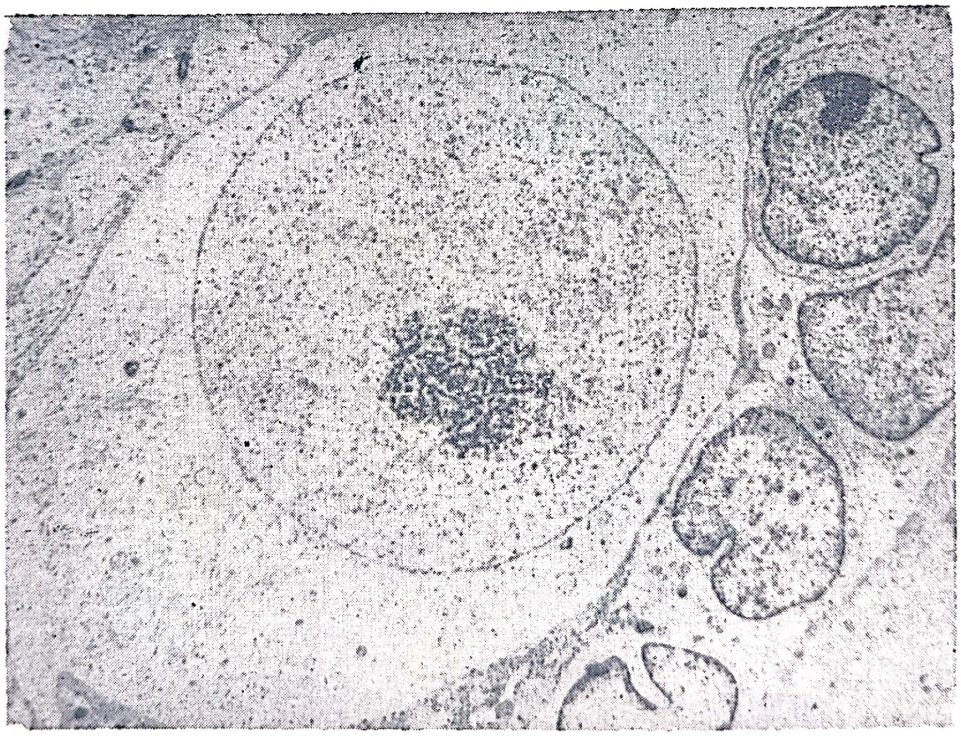
85

Planșa XLII — **84.** Gonadoblastom. Aspectul microscopic. Cuiburi formate din celule germinale, cu nuclei mari și celule derivate ale cordoanelor sexuale, cu nuclei mici și corpusculi hialini. În stromă se găsesc celule Leydig sau luteinice (× 200) (după Scully 1970). **85.** Gonadoblastom cu mase mari de calciu, muriforme și lamelate, care înlocuiesc parțial o insulă de celule tumorale epiteliale (× 200) (după Scully, 1970).

Scanned with OKEN Scanner



86

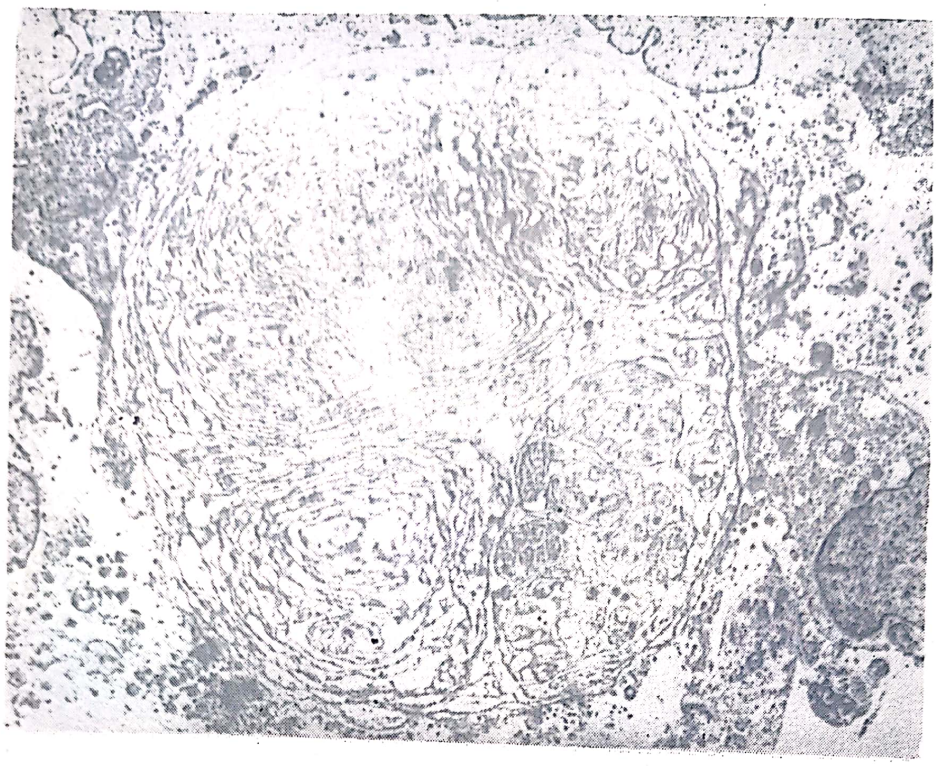


87

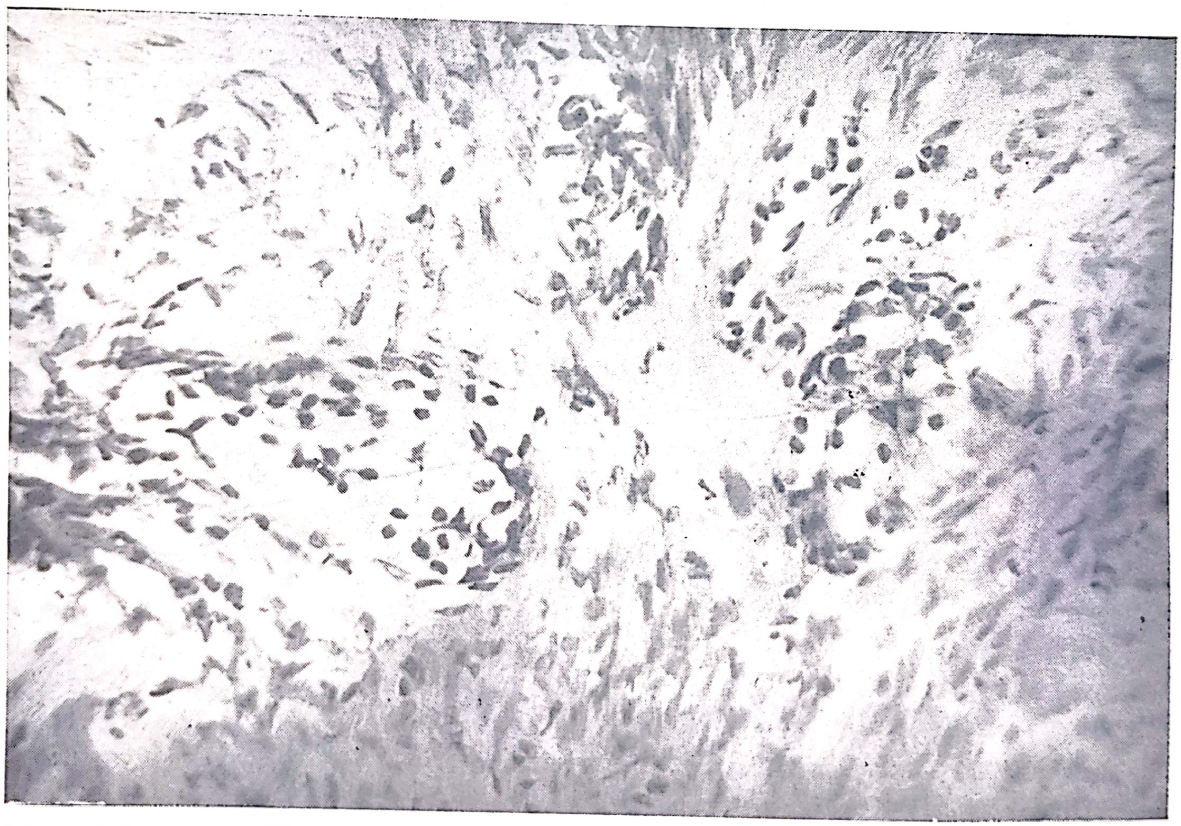
Planşa XLIII — **86.** Gonadoblastom. Electronomicrografie. Citoplasma electrondensă, a unei celule Sertoli (×14000) (după McKay şi colab., 1974). **87.** Electronomicrografia celulei germinale. Se observă dimensiunea mare a nucleului, cromatina nucleară prezentînd o condensare slabă şi un singur nucleol mare. Citoplasma este abundentă, în majoritate ocupată de ribozomi aglomeraţi. Celulele mai mici, în dreapta figurii, au un aspect citoplasmatic asemănător cu celula germinală centrală şi pot să reprezinte un tip celular precursor al celulei germinale (×6720) (după McKay şi colab., 1974).

Scanned with OKEN Scanner

88

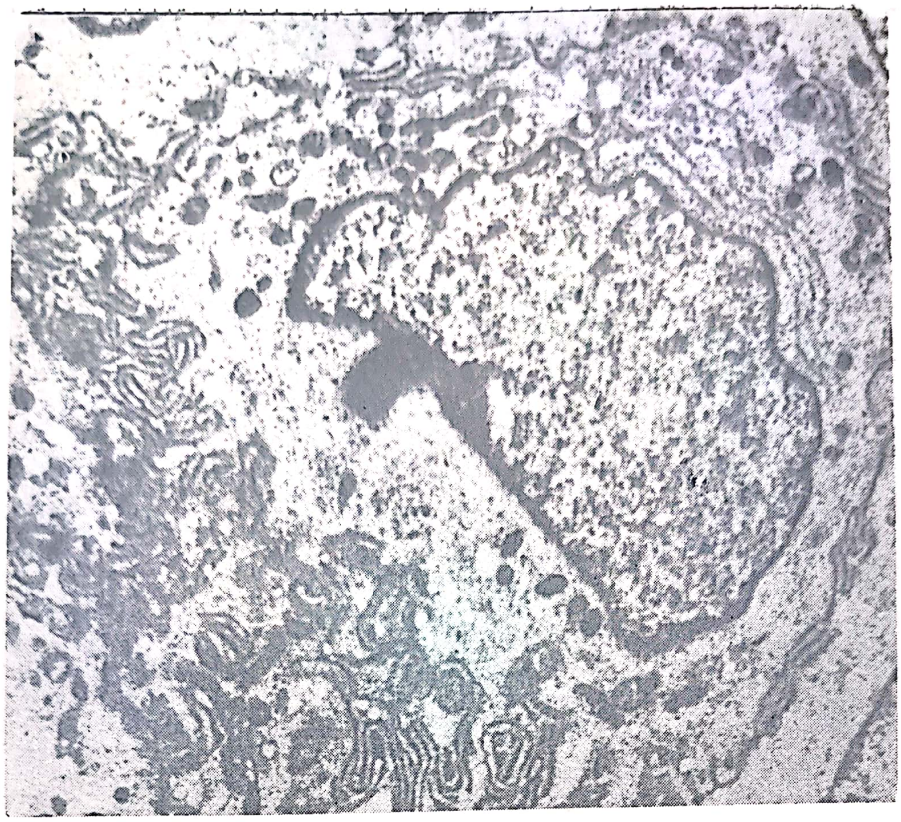


89

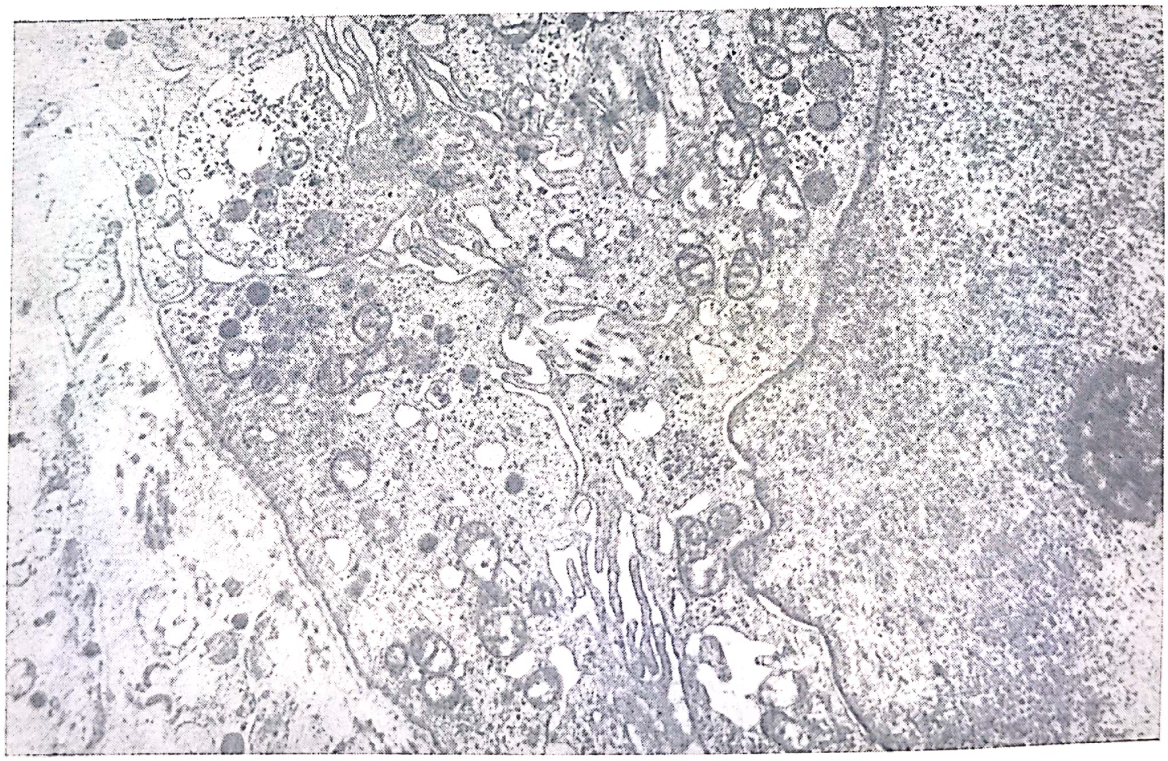


Planșa XLIV — **88.** Electronomicrografia unei structuri asemănătoare cu corpusculul Cla-Exner (în centrul unui tub de gonadoblastom), formată dintr-o masă de lamele fibrilare asemănătoare cu lamelele membranei bazale și înconjurată de celule de tip Sertoli (× 6720) (după McKay și colab., 1974). **89.** Tumoră Brenner de graniță. Secțiune histopatologică. Insule de celule epiteliale înconjurate de stromă ovariană (H.E. × 100).

Scanned with OKEN Scanner



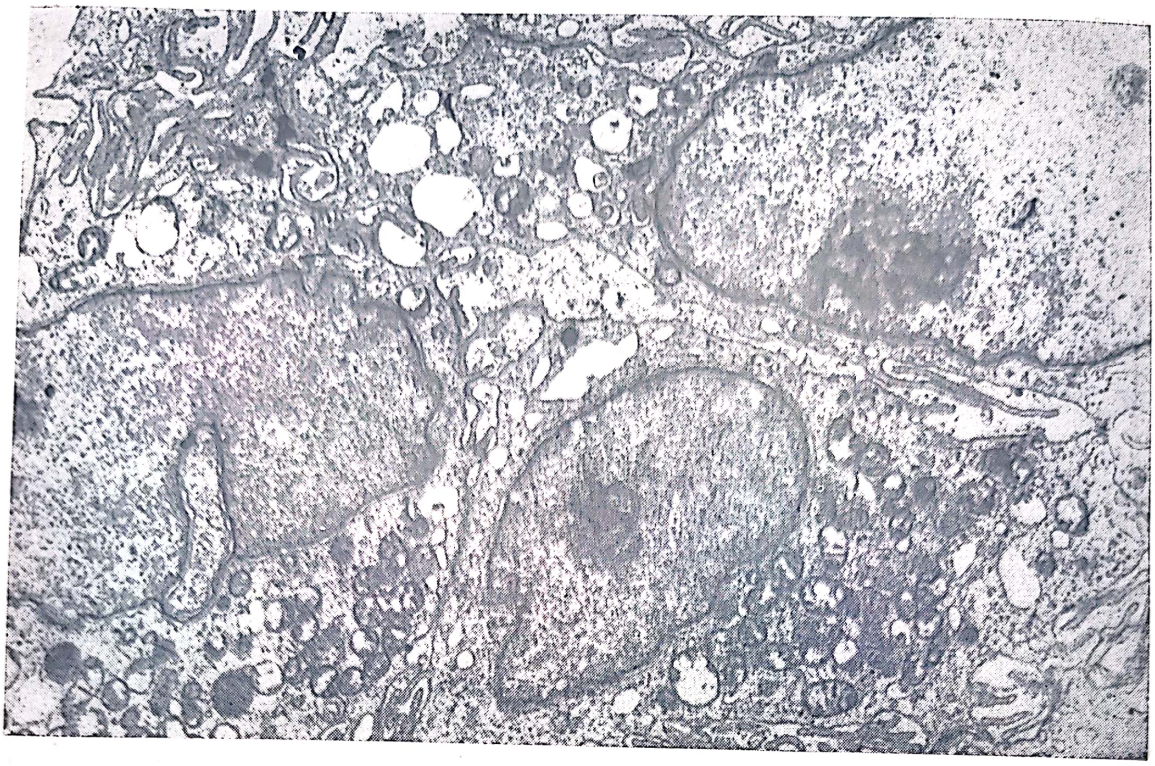
90



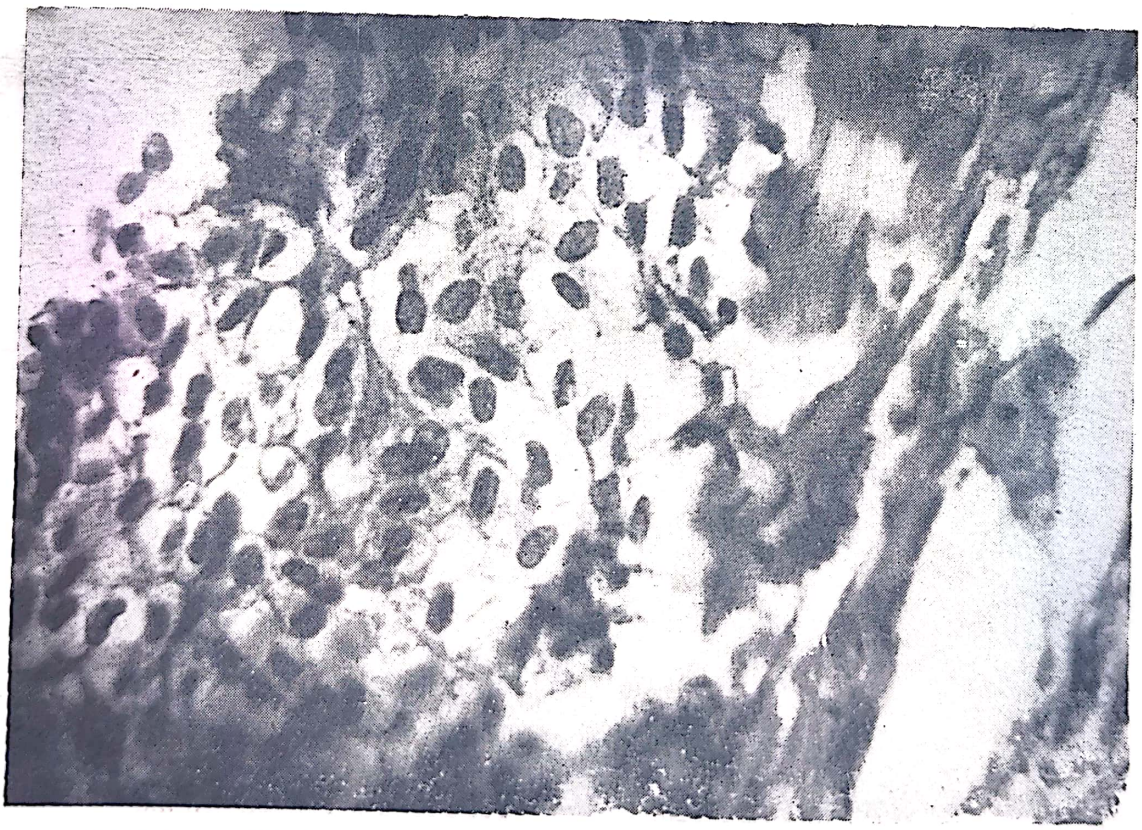
91

Planșa XLV — **90.** Tumoră Brenner. Electronomicrografie. Membranele epiteliale plasmatice tipice, cu interdigitații, celula din centru conține organite și numeroși corpi denși, probabil lisozomi primari (× 10000) (după Hameed, 1972). **91.** Celulele epiteliale sînt legate prin desmozomi, în citoplasma cărora se găsesc mitocondrii, poliribozomi, vezicule netede și corpi denși. Stroma este separată de epiteliu printr-o membrană bazală (× 12100) (după Roth, 1971).

Scanned with OKEN Scanner



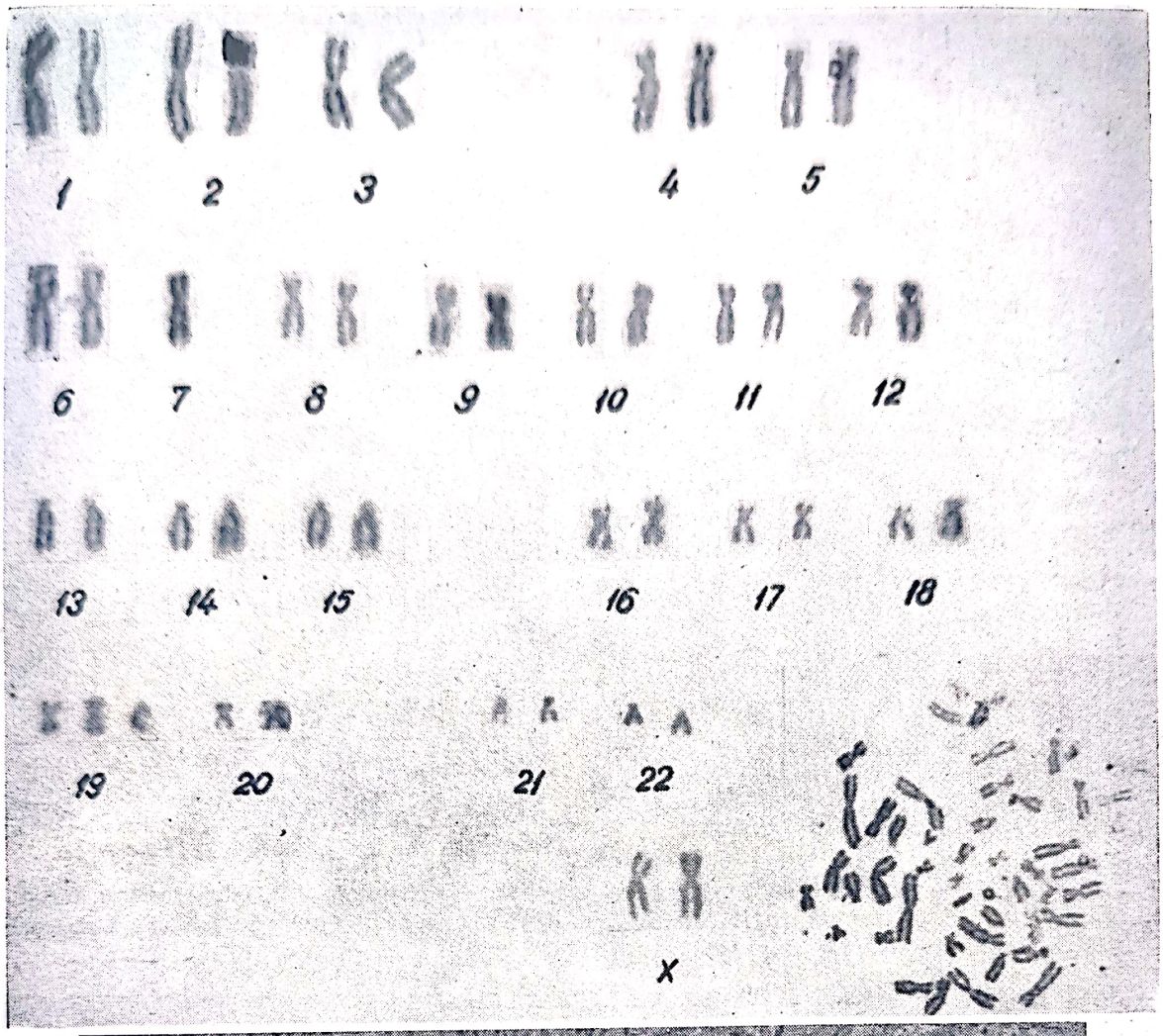
92



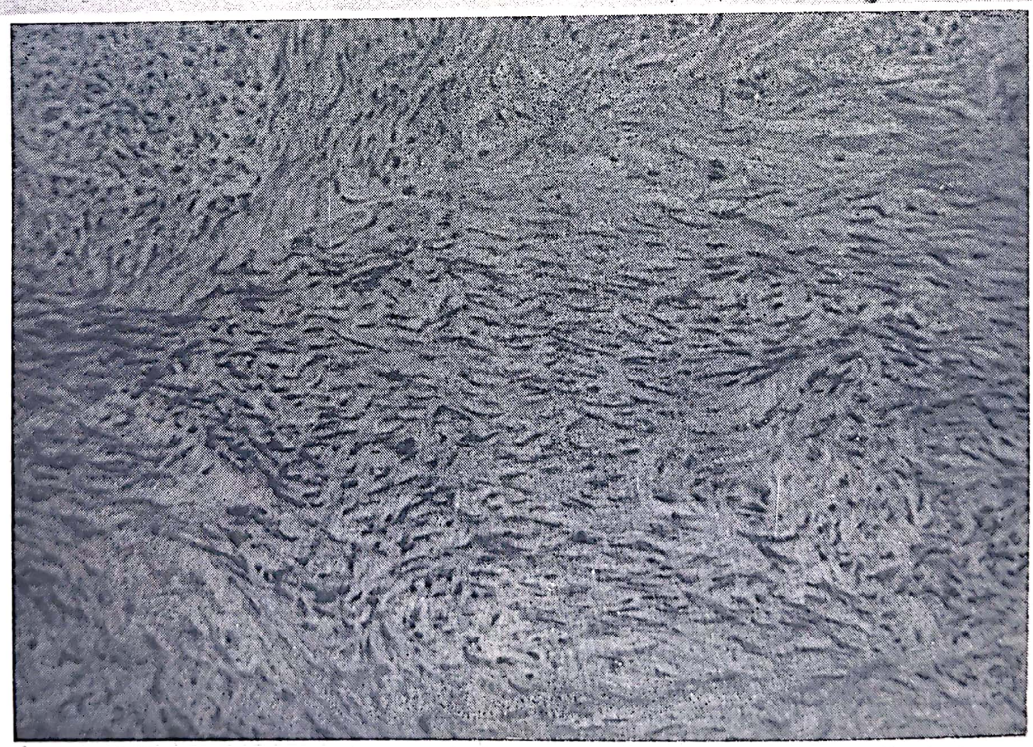
93

Planșa XLVI — 92. Tumoră Brenner. Electronomicrografie. Numeroase celule epiteliale, nuclei neregulați, cu cromatină distribuită uniform și un nucleol proeminent. În celula din stînga se observă o invaginare citoplasmatică în nucleu. Spațiile intercelulare sînt abundente (× 10800) după Roth, 1971). 93. Cultură organotipică din tumoră Brenner de graniță. Creștere abundentă a celulelor epiteliale, cu nuclei în bob de cafea (H. E. × 250).

Scanned with OKEN Scanner



94

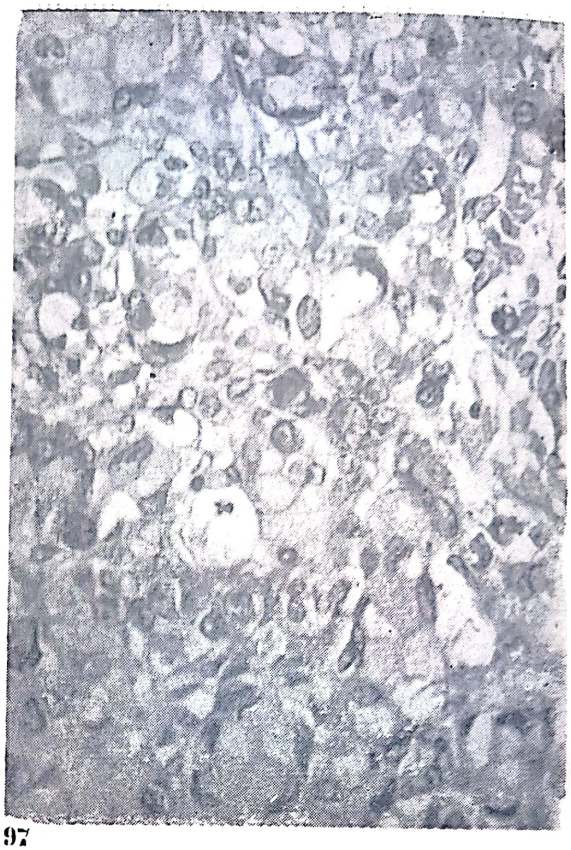


95

Planşa XLVII — **94.** Cariotip pseudodiploid din cultură organotipică de tumoră Brenner de graniţă : lipseşte un cromozom în grupa C şi este prezent un cromozom supranumerar în grupa F. **95.** Fibrom ovarian. Secţiune histopatologică. Fascicule de fibre conjunctive şi celule cu citoplasmă fusiformă şi nuclei alungiţi. (H. E. × 200).

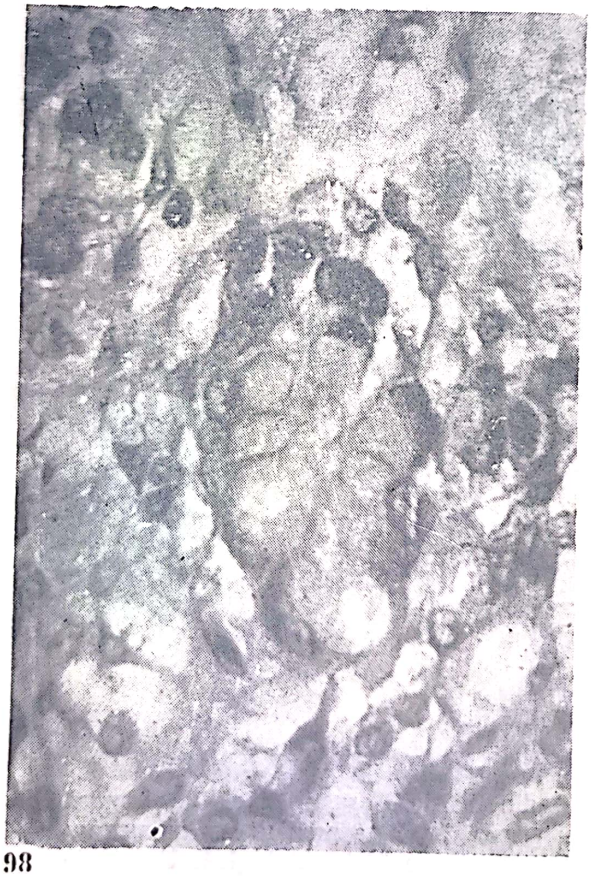
Scanned with OKEN Scanner

96

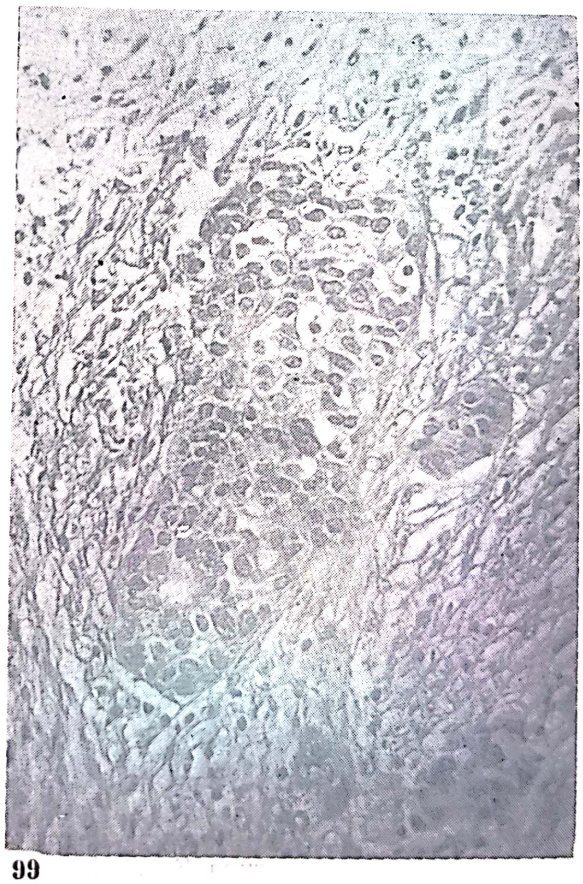


97

Planșa XLVIII — **96.** Fibromixom ovarian. Secțiune histopatologică. Zonă cu transformare mixomatoasă (H. E. × 200). **97.** Tumoră Krukenberg. Aspect microscopic. Plajă de celule tumorale cu prezența caracteristică a celulelor în inel cu pecete. (H. E. × 200).



98



99

Planșa XLIX — **98.** Tumoră Krukenberg. Aspect microscopic. În centrul figurii, o insulă de celule în inel cu pecete, cu nucleu mic, ovalar, împins spre membrana celulară de secreția mucoidă abundentă din citoplasmă (H. E. × 600). **99.** Metastază în ovar a unui adenocarcinom mamar. În centrul figurii, o insulă de celule tumorale carcinomatoase înconjurată de stromă ovariană (H.E. × 200).

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul 2 — teratom cu malignizare incipientă în care se găsesc la examenul morfologic, pe lîngă zonele înalt diferenţiate, şi unele zone mai puţin diferenţiate. Citogenetic, pe lîngă metafazele normale diploide, care predomină, se găsesc şi unele metafaze tumorale aneuploide.

Stadiul 3 — teratocarcinom cu atipii morfologice accentuate şi cu predominanţa metafazelor tumorale heteroploide şi multiploide.

Studiul cromatinei sexuale (Dayan, 1963) a arătat că toate teratoamele ovariene sînt de sex feminin, pe cînd teratoamele testiculare sînt 75% masculine şi 25% feminine.

Culturi de ţesuturi. Prin cultivarea *in vitro* a polipului din chisturile dermoide am obţinut o creştere de fibroblaşti şi, uneori, de mioblaşti. Teratomul malign prezintă o creştere abundentă şi atipică. De relevat că în aceste culturi, cresc numai celulele carcinomului embrionar cu nuclei mari, neregulaţi şi numeroşi nucleoli. Se relevă prezenţa a numeroase celule gigante cu nuclei monstruoşi (Pl. XXX, 61). Pe alocuri, cultura prezintă un tip sinciţial de creştere, cu numeroşi nuclei înglobaţi într-o protoplasmă comună.

Analiza citogenetică a culturilor de ţesuturi din chisturile dermoide a relevat predominanţa metafazelor diploide normale. Într-un singur caz s-a găsit şi un număr mic de metafaze aneuploide.

Din teratoamele maligne s-au obţinut linii celulare (Ishiwata, 1985; Kimoto, 1975) care au fost investigate electronomicroscopic şi citogenetic. În unele cazuri, în cultură s-au observat fenomene de diferenţiere şi chiar formare de corpi embrioizi (Martin, 1975). De relevat faptul că linia celulară HUOT obţinută de Ishiwata a fost producătoarea antigenului oncofetal AFP. Acest antigen, fiind găsit de numeroşi cercetători în teratoame şi alte tumori germinale de ovar, a fost folosit ca marker (Esterhay, 1973; Hayatnagarcar, 1980; Obata, 1980; Ishiguro, 1981; Wagener, 1981).

Heterotransplantarea la hamster. Prin inoculare la hamsteri cortizonizaţi a teratocarcinomului am obţinut tumori analoge cu tumora primară în care au predominat însă zonele de carcinom embrionar (Pl. XXXI, 62).

CORIOCARCINOMUL

Coriocarcinomul primitiv al ovarului este o tumoră cu aspect asemănător cu coriocarcinomul uterin (Simard, 1937). Aceste tumori sînt din primul puseu proliferativ al epiteliului germinativ. Ele pot să prezinte două aspecte histopatologice foarte diferite: coriocarcinoamele pure şi embrioamele cu proliferări tisulare de tip corioepitelial; acestea din urmă sînt embrioame simplificate în care derivatele unei singure foiţe endodermice s-au dezvoltat sub formă de ţesut corioepitelial. Astfel sînt plajele de coriocarcinom care se găsesc în unele teratoame de ovar.

Scanned with OKEN Scanner

Meyer (1931) clasifică aceste tumori în trei grupe:

1) Coriocarcinoamele adevărate — se dezvoltă în uter în urma sarcinei şi produc metastaze ovariene;
2) Proliferări corioepiteliale — se găsesc într-un cancer primitiv de ovar sau într-un cancer secundar; acestea nu sînt coriocarcinoame adevărate, ci mai curînd o formă histopatologică particulară a unui carcinom ovarian;
3) Coriocarcinomul fals — apare fără o sarcină prealabilă şi este un embriom simplificat.

Coriocarcinomul este o tumoră cu o malignitate mare care se poate disemina în diferite organe. Recidivele şi metastazele postoperatorii sînt frecvente. Locul de elecţie al metastazelor este vaginul. Activitatea endocrină a tumorii se relevă printr-o creştere accentuată a gonadotrofinelor, dar tumora nu este însoţită de un sindrom de masculinizare sau feminizare.

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Tumora este roşie-brună, cu suprafaţa boselată, foarte friabilă şi foarte vascularizată, are o creştere rapidă putînd ajunge la dimensiunea unui cap de făt.

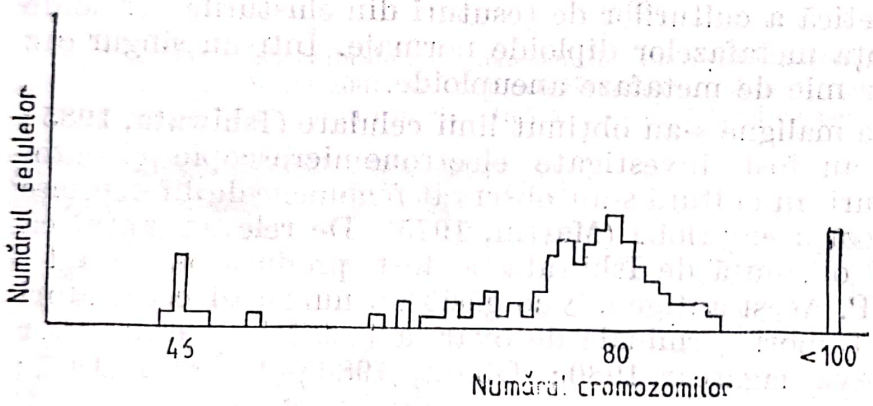


Fig. 10. — Histograma distribuţiei numărului cromozomial într-un coriocarcinom ovarian.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Coriocarcinomul ovarian prezintă o structură histopatologică analogă cu aceea a coriocarcinomului uterin. Este formată din plaje de celule mici, citotrofoblastice, şi celule mari, sinciţiotrofoblastice. Se observă frecvent plasmodii cu citoplasmă vacuolată, eozinofilă şi numeroşi nuclei monstruoşi (Pl. XXXI, 63). Printre plasmodii se găsesc celule clare poligonale cu glicogen care sînt celule citotrofoblastice de tip Langhans. În tumoră se găsesc frecvent lumene vasculare pline cu hematii (Pl. XXXII, 64).

Aspectul citogenetic relevă o distribuţie largă a numărului cromozominal în sfera diploidă, triploidă şi multiploidă (fig. 10).

Culturi de ţesuturi. Tumora prezintă o creştere abundentă de celule tumorale atipice, cu nuclei voluminoşi. Celulele gigante multinucleate sînt frecvente (Pl. XXXII, 65).

Scanned with OKEN Scanner

MELANOMUL MALIGN PRIMAR

Este o tumoră foarte rară, care poate să apară în ovar prin malignizarea chistului dermoid (Winternitz, 1909). Unele cazuri de melanoame ovariene au fost considerate metastatice deoarece nu s-au găsit celelalte elemente ale chistului dermoid. Este posibil însă să fi luat naştere din chisturile dermoide mici care au fost complet invadate de creşterea melanică (Perk, 1980).

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Peretele intern al chistului este acoperit de un material brun, granular, iar la unul din poli prezintă o proiecţie sesilă formată din ţesut tumoral brun, friabil. Seroasa poate fi invadată.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Tumora este formată din numeroase cuiburi şi cordoane de celule fusiforme, poligonale sau neregulate, rotunde, cu marginile citoplasmatice bine delimitate. Multe dintre ele au nuclei mari, hipercromatici, cu nucleoli voluminoşi. Mitozele sînt numeroase şi atipice (Pl. XXXIII, 66). Pigmentul melanic se găseşte în citoplasma majorităţii celulelor şi împrăştiat în stromă. Componentele epidermice şi dermice ale chistului pot fi înlocuite complet de tumoră. Secţiunea prin peretele chistului a relevat, în unele cazuri, un epiteliu pavimentos, care prezenta, pe alocuri, modificări pagetoide. În aceste arii, celulele epidermice vacuolate conţineau pigment melanic.

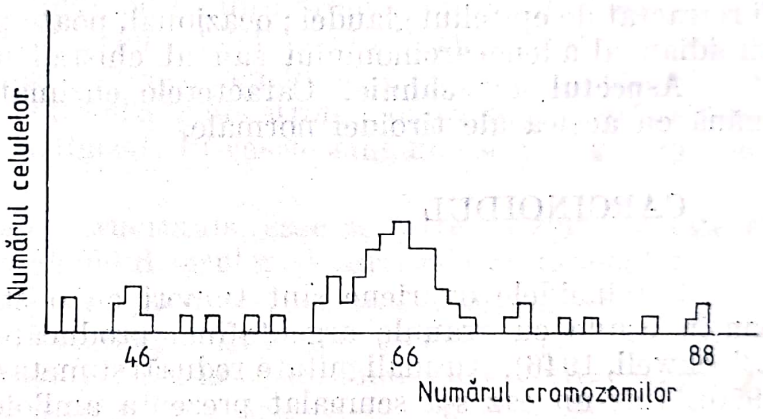


Fig. 11. — Histograma distribuţiei numărului cromozomial într-un melanom malign.

Diagnosticul acestor tumori nu constituie nici o problemă şi malignitatea lor este evidentă.

Aspectul citogenetic. Investigaţiile citogenetice pe care le-am efectuat într-un caz de melanom malign au relevat o distribuţie largă a numărului cromozomial cu predominanţa metafazelor heteroploide (fig. 11).

STRUMA OVARII (Guşa ovariană)

Acest termen se foloseşte pentru acele teratoame ovariene care sînt formate din ţesut tiroidian în proporţie de peste 50%, restul fiind constituit din celelalte elemente teratomatoase (Smith, 1946).

Natura tiroidiană a tumorii a fost recunoscută și demonstrată prin determinări chimice și testare biologică.

Tumora este, în general, benignă și se însoțește cîteodată de un sindrom basedowian care dispare după extirparea ei. O gușă ovariană a menținut funcția tiroidiană normală după excizia totală a tiroidei invadată de un carcinom. Mixedemul a apărut numai după ce a fost extirpat ovarul (Symmers, 1974). A fost semnalată prezența acestei tumori alături de un fibroadenom (Hughesdon, 1955), iar în unele cazuri malignizarea ei (Mayberger, 1959).

Aspectul macroscopic al tumorii este necaracteristic (tabelul 7). Pe secțiune pare un țesut tiroidian normal. Leziunea este, uneori, bilaterală. Ocazional, aceste tumori pot fi însoțite de implante peritoneale. Deși aceste implante se pot asemăna cu acelea ale endometriozei, în care evidența invazivității este absentă, investigațiile au demonstrat că sînt metastaze adevărate ale unei struma ovarii maligne.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Struma ovarii reproduce structura normală a glandei tiroide (Pl. XXXIII, 67). Rar, poate prezenta o serie de modificări patologice ale tiroidei, inclusiv gușă nodulară, hiperplazie, malignitate. Coloidul este, de obicei, omogen, deși adesea poate fi retractat de epiteliul glandei ; ocazional, poate prezenta aspectul pseudotiroidian al adenocarcinomului sau al chistadenomului ovarian.

Aspectul histochimic. Caracterele enzimatice ale tumorii se aseamănă cu acelea ale tiroidei normale.

CARCINOIDUL

Carcinoidele ovariene sînt tumori cu o structură particulară care conțin celule cu granule argentafine, producătoare de săruri de argint (Blackwell, 1946). Au malignitate redusă și metastazele sînt rare (Scully, 1970). Într-un caz s-a semnalat prezența amiloidului în stromă (Arhelger, 1974). Aceste neoplasme pot să dea un sindrom caracteristic asociat cu producție de 5-hidroxitriptamină.

După Trevenen (1973), carcinoidul ovarian se dezvoltă dintr-un grup de celule neuroendocrine migratoare care formează un sistem periferic.

Robboy (1972) împarte tumorile carcinoide în patru categorii :

1) Tumori unilaterale, cu o componentă teratomatoasă ;
2) Tumori unilaterale, fără o componentă teratomatoasă demonstrată ;
3) Tumori bilaterale, în care a fost demonstrată, microscopic sau clinic, prezența tumorii primare în intestin sau în alt organ ;
4) Tumori bilaterale, în care nu s-a relevat încă prezența unei tumori primare.

Carcinoidele ovariene primare

Carcinoidele ovariene primare sînt tumori neobișnuite, de aceea și clasificarea lor nu este bine stabilită. Majoritatea iau naștere în teratoame, adesea, în asociație strînsă cu epiteliul respirator sau gastrointestinal și se presupune că derivă din celulele argentafine care se găsesc în mod normal în aceste țesuturi (Robboy, 1975). Destul de frecvent, carcinoidele se pot dezvolta în chistul dermoid (Brown, 1969).

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Ovarul, mai frecvent cel drept, este înlocuit de o tumoră chistică uniloculară de diferite dimensiuni. Suprafaţa externă a chistului este, în general, netedă. Grosimea pereţilor este variabilă şi sînt formaţi din piele şi anexele sale. Conţinutul chistului este sebaceu, cu mucus şi peri, iar pe un perete se găseşte polipul, o masă solidă sau boselată de dimensiuni variabile. În alte cazuri, tumora poate fi predominant solidă, cu o suprafaţă netedă, uşor medulară. Pe secţiune se observă un ţesut gălbui cu arii hemoragice şi chistice.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Cavitatea chistului este bordată, în cea mai mare parte, de un epiteliu pavimentos aplatizat. Polipul, pe lîngă celelalte elemente caracteristice chistului dermoid, conţine şi o zonă tipică de carcinoid (Pl. XXXIV, 68).

Celulele neoplazice sînt mici, cu membrane netede, nucleul este central, iar mitozele sînt rare. Citoplasma majorităţii celulelor este eozinofilă şi negranulară, în unele celule sînt evidente granulele argentafine, roşu-brune sau oranj, situate în marginile citoplasmatice bazale ale celulelor care mărginesc acinii sau difuz în citoplasmă, dacă celulele sînt aranjate în cuiburi solide. Stroma tumorii este, în general, formată din celule fusiforme, cu nuclei alungiţi, semănînd cu un fibrom ovarian. În unele cazuri, celulele sînt umflate şi seamănă cu celulele tecii externe, iar în alte cazuri se observă focare de celule luteinice semănînd cu celulele tecii interne, luteinizate, sau cu celulele luteinizate ale stromei ovariene. Uneori, stroma prezintă un aspect difuz, hialinizat. În vasele sanguine se pot găsi grămezi de celule tumorale.

Se disting două tipuri structurale, care se pare că sînt corelate cu originea embriologică: carcinoidul insular şi carcinoidul trabecular.

În *carcinoidul insular*, cea mai mare parte a ţesutului tumoral este sub formă de insule de celule epiteliale mici, sferoidale, cu aspect monomorf. Nucleul este central, rotund şi clar, iar cromatina condensată în granule fine. Citoplasma este abundentă, slab delimitată, cu granule repartizate uniform, care se impregnează inegal la impregnaţia argentică. Colorаţiile argentafine sînt intens pozitive, în special în celulele de la periferia insulelor aranjate în palisade. În unele zone, celulele pot avea un aranjament glandular.

În *carcinoidul trabecular* predomină aranjamentul trabecular al celulelor. Ele conţin granule mici, rotunde, uniforme, ocazional argentafin-pozitive.

Aspectul electronomicroscopic. Structura carcinoidelor primare şi metastatice a fost studiată la microscopul electronic (Toker, 1969; Sarratoni, 1975), relevîndu-se existenţa a două tipuri de granule:

1) Granule polimorfe, reniforme sau halteriforme, cu diametrul mediu de 210 μμ cu suprafaţă omogenă, electrondensă, separată de membrana limitantă a granulei printr-o zonă translucidă. Acest tip corespunde tipului 2 de granule Black, caracteristic pentru carcinoidele insulare, care iau naştere în organele derivate din intestinul primitiv mediu. Reacţia argentafină este întotdeauna pozitivă.

2) Granule rotunde, cu diametrul mediu de 185 μμ, cu suprafaţa omogenă şi electronopacă. În unele cazuri, în jurul granulei se găseşte un

spațiu clar. Aceste granule sînt caracteristice pentru carcinoidul trabecular și corespund tipurilor 1 și 3 de granule Black din carcinoidele organelor derivate din intestinul primitiv anterior și posterior.

Diagnosticul diferențial. Carcinoidul primar însoțit de elementele teratomatoase sau coexistent cu un chist dermoid nu prezintă o problemă deosebită pentru diagnostic.

Carcinoidul metastatic

Carcinoidele metastatice în ovar sînt tumori rare, incidența lor fiind de 0,1% din toate tumorile ovariene maligne (Schuster, 1970; Woodruff, 1970; Scully, 1970: Robboy, 1974).

Aspectul macroscopic. Tumorile sînt, în general, bilaterale, au un aspect multinodular, sînt solide, dure, cenușii, sau gălbui, asemănîndu-se cu un fibrom sau tecom. Uneori pot să prezinte chisturi.

Aspectul microscopic. Carcinoidul metastatic de ovar prezintă unele caracteristici microscopice. Insulele de celule tumorale, bine delimitate, de diferite dimensiuni și forme, se găsesc într-o stromă fibroasă. Aspectul tumorii poate să varieze mult. Unii noduli au aspect tipic de carcinoid insular, alții pot să conțină cuiburi de celule cu centre hemoragice sau cordoane atipice neregulate. Uneori, predomină aspectele trabeculare sau tumora este formată din tubi într-o stromă fibroasă care a pierdut aspectul specific. În aceste tumori, se mai pot găsi și structuri acinoase, celulele care mărginesc acinii avînd nuclei bazali și o citoplasmă abundentă. Uneori pot fi prezente secreții intraluminale omogene, eozinofile, adesea calcificate. În unele cazuri, depozitele calcificate sînt laminate concentric, formînd corpuri de psamom. Concrețiunile calcificate se pot găsi în stromă fără celule epiteliale înconjurătoare.

Aspectul electronomicroscopic (Sarratony și Robboy, 1975). Carcinoidul metastatic insular prezintă granule argentafine, polimorfe, biconcave, reniforme sau halteriforme, cu diametrul mediu de 215 μμ dense, omogene, electronopace, nu floculează. O zonă electronclară adesea separă suprafața granulei de membrana ei limitantă (Pl. XXXIV, 69).

Carcinoidul metastatic trabecular de ovar este, de obicei, metastatic din organele care derivă din intestinul primitiv mijlociu sau posterior. Granulele sînt identice cu cele din carcinoidele trabeculare primare.

Diagnosticul diferențial. La carcinoidele metastatice, diagnosticul diferențial se face cel mai frecvent cu tumora Brenner, care conține, de asemenea, cuiburi de celule epiteliale incluse într-o stromă fibroasă derivată din stroma ovariană, dar acestea sînt formate din celule de tip urotelial, cu nuclei ovalari, palizi și o despicătură longitudinală.

Tumora de granuloasă poate să formeze insule sau travee celulare asemănătoare cu carcinoidul. Însă, nucleii celulelor tumorii de granuloasă nu au cromatină grosolană, ca nucleii carcinoidelor, și marginile lor citoplasmatice nu sînt distincte, cu excepția ariilor luteinizate ale tumorii.

Adenofibroamele benigne, maligne și adenocarcinoamele bine diferențiate pot, la prima vedere, să semene cu carcinoidul metastatic, dar ele au, în general, celule epiteliale caracteristice de tip seromucos sau endometrioid.

EMBRIOMUL POLIEMBRIONIC

Embriomul poliembrionic este o tumoră ovariană teratomatoasă care conține sute de formațiuni embrionare (Simard, 1957). Aceste fapte vin în sprijinul originii partenogenetice a tumorii. Tumorile apar mai frecvent după pubertate și sînt unilaterale; clinic, pot fi diagnosticate drept chisturi dermoide.

Evoluția este foarte malignă, cu frecvente metastaze în peritoneu, retroperitoneal, mediastinal, în ganglionii cervicali, creier, rinichi, glandă suprarenală, pleură, perete abdominal. Metastazele pot fi unitisulare (carcinoame sau sarcoame) sau multitisulare fiind formate din țesuturi care reprezintă toate derivatele celor trei foițe embrionare. Metastazele găsite în peritoneu și ganglioni sînt formate din țesut conjunctiv lax asemănător cu mezenchimul extraembrionar (Beck, 1969).

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Tumora este rotundă sau ovoidă, gri-albicioasă, cu numeroase chisturi mici care conțin un lichid apos translucid sau vîscos, opac, rar hemoragic. În tumoră se găsesc diseminate focare mici gălbui de necroză.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Histologic se găsesc diferite țesuturi umane intricate într-un mod dezordonat. Caracteristică este marea variație a vîrstei țesuturilor, de la formațiunile embrionare cele mai primitive la țesuturile somatice bine diferențiate (Kurman și Norris, 1976 b).

Mezodermul este reprezentat prin țesutul conjunctiv dens sau edematos, noduli cartilaginoși și trabecule osoase. Se mai găsesc: neuroglie și fibre de mușchi striat sau neted. Se observă și diferite structuri epiteliale, țesut malpighian, anexele pielii, celule mari, clare, asemănătoare cu ale epiteliului urinar, celule cilindrice de tip respirator sau de tip intestinal, care delimitează chisturi mici. În unele arii în care predomină chisturile intestinale se găsesc mici focare de celule gigante ce conțin granule acidofile, atipice, care reprezintă țesutul pancreatic exocrin. În alte arii se găsesc celule mari, aranjate în benzi late între care se găsesc capilarele microscopice ce reprezintă insulele de trabecule hepatice. Țesutul nervos este abundent. Se găsesc fascicule de neuroglie bogată în astrocite. Adesea, travee de țesut nervos central sînt înconjurate de un înveliș de colagen acoperit cu celule mari, aplatizate, structură tipică pentru meninge. Unele chisturi sînt umplute cu vegetații papilare, bogate în capilare și acoperite cu un epiteliu cuboidal, reproducînd structura plexurilor coroide.

Pe multe secțiuni se găsesc arii de carcinom embrionar, cu multiple celule gigante sincițiotrofoblastice și stromă (Pl. XXXV, 70). Se mai găsesc și arii rotunde și clare care au în centrul lor chisturi mici aranjate pereche: unul dintre ele are o cavitate aplatizată în formă de semilună, acoperită în parte de epiteliu cilindric; celălalt are un contur rotund, oval sau deformat, acoperit de un epiteliu aplatizat. Aceste două chisturi sînt legate printr-un strat subțire de celule fusiforme și sînt înconjurate de un țesut conjunctiv lax. Chisturile sînt situate echidistant și incluse în stroma ovariană densă, în locul foliculilor primordiali, fiind o reproducere exactă a embrionilor tineri. Se numesc corpi embrioizi (Pl. XXXV, 71). În aceste tumori se găsesc frecvent arii de carcinom embrionar și focare de necroză. Hemoragia infiltrează pe alocuri mezenchimul lax înconjurător.

Scanned with OKEN Scanner

O altă caracteristică a tumorii este apariția focarelor de diferențiere. În învelișul endodermic se găsesc grămezi de celule care devin cilindrice și secretante de mucus, ca și grămezi de celule acidofile aranjate în travee similare hepatocitelor.

Diagnosticul histopatologic al acestor tumori nu constituie o problemă și malignitatea lor este evidentă.

TUMORA SINUSULUI ENDODERMIC
(Tumora sacului vitelin)

Tumora sinusului endodermic se caracterizează prin prezența de celule embrionare dispuse în rețea, structuri perivasculare asemănătoare cu sinusurile endodermice ale placentei de șobolan și globule hialine intra- și extracelulare. Teilum a denumit-o „tumora sacului vitelin", izolînd-o din categoria mezonefroamelor, unde era inclusă pînă atunci. Este o tumoră rară, apare la fetițe și femei tinere (Norris și Jensen, 1972).

Clinic, aceste tumori se caracterizează printr-o malignitate mare. Ele au o creștere intraabdominală rapidă și extensivă, ceea ce le conferă un prognostic foarte nefavorabil. Totuși, unele cazuri au avut o supraviețuire mai îndelungată. Cazurile foarte maligne, rapid mortale nu au prezentat diferențe histopatologice față de cele cu o evoluție clinică mai puțin malignă (Scully, 1979). În privința histogenezei, Teilum a arătat că mezonefroamele adevărate sînt numai acele tumori care conțin vestigii mezonefrice, restul avînd originea în membranele extraembrionare (Teilum, 1965, 1976). Din studiile comparative făcute asupra tumorii și structurilor extraembrionare ale placentei de șobolan a rezultat că sistemul complicat al canalelor vasculare din tumoră se aseamănă cu mezodermul alantoic al placentei labirintice, pe cînd structurile asemănătoare cu glomerulii pot fi omologate cu diverticulele endodermului vitelin. Aceste studii sînt argumente în favoarea concepției conform căreia tumora este o proliferare extraembrionară care reproduce histologic stadiile caracteristice în morfogeneza membranelor extraembrionare ale placentei, endodermul vitelin și mezodermul alantoic. În lumina acestei concepții, celula germinală a păstrat proprietatea de a imita structura sacului vitelin sau endodermul intestinal parțial diferențiat este capabil să recîștige caracteristicile sacului vitelin în cursul transformării maligne. Celulele sexuale primordiale iau naștere în sacul vitelin endodermic de unde migrează pe locul gonadei. Din aceste celule pot apărea teratoamele, carcinoamele embrionare, seminoamele sau tumorile sinusului endodermic. Corelația strînsă dintre acestea pledează pentru originea lor comună din celula germinală omnipotentă. Și alți cercetători aduc dovezi în sprijinul originii tumorii din sacul vitelin (Huntington, 1970).

Prezența alfafetoproteinelor în serul pacientelor purtătoare ale tumorii (Ballas, 1972 ; Tsuchida, 1973 ; Wilkinson, 1973 ; Talerman, 1974) și în tumoră (Kurman, 1976 a) este un argument pentru originea tumorii din endodermul sacului vitelin. Acest fapt ar putea fi explicat printr-o reexpresie retrogenică în elementele sacului vitelin care, întorcîndu-se

Scanned with OKEN Scanner

la stadiul embrionar, începe să producă alfafetoproteină. Determinarea alfafetoproteinei (AFP) în serul bolnavelor este cel mai bun marker pentru detectarea precoce a acestei tumori, ca şi a altor tumori maligne care se însoţesc de apariţia acestei proteine embrionare (Pedersen, 1975; Talerman, 1978; Obata, 1980; Ishiguro, 1981).

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Datorită creşterii sale rapide, tumora ajunge în scurt timp la dimensiuni mari. Suprafaţa externă este netedă, lucioasă. Pe secţiune apare gălbuie-cenuşie, cu zone largi de hemoragie şi necroză. În ţesut se observă răspîndite chisturi, dînd un aspect de fagure.

Aspectul microscopic (tabelul 7). În tumoră se găsesc următoarele elemente caracteristice: epiteliu nediferenţiat sau glandular, mezenchim nediferenţiat, vascular, mixoid şi fibros, combinaţii epiteliostromale cu structuri papilare denumite „corpi Schiller-Duval". Din gruparea acestor elemente în diferite proporţii iau naştere o serie de aspecte histopatologice dintre care mai caracteristice sînt: aspectul reticular, aspectul polivezicular şi aspectul pseudopapilar (Kurman şi Norris, 1976 a).

Aspectul reticular predomină în majoritatea tumorilor sinusului endodermic. El se caracterizează prin prezenţa de celule mezodermice stelate, interconectate cu prelungiri fine, formînd o reţea conjunctivă laxă, cu ochiuri mari.

Aspectul polivezicular este dat de ariile mai diferenţiate, prezentînd tendinţă de formare a unui sistem de cavităţi şi canale care comunică. Ele sînt bordate de celule plate asemănătoare cu endoteliile. Se mai pot găsi şi celule mucoase, cilindrice sau cuboidale. Stroma poate fi densă, bogată în celule fusiforme sau fibroase (Pl. XXXVI, 72).

Aspectul pseudopapilar este dat de corpii Schiller-Duval, structuri papilare cu vase sanguine care pe secţiune au un aspect asemănător cu glomerulii. Deoarece au fost confundate cu formaţiunile asemănătoare cu glomerulii din tumorile mezonefroide, tumora a fost trecută în categoria mezonefroamelor (Pl. XXXVI, 73 şi Pl. XXXVII, 74).

Celulele epiteliale care căptuşesc formaţiunile pseudoglomerulare sînt mari, cuboidale, cu o citoplasmă clară şi nuclei hipercromatici. În alte cazuri, citoplasma este discretă şi nucleul herniază din citoplasmă, dînd un aspect de „cui de tapiţerie". Se mai întîlnesc şi grupuri de celule mezoblastice, nediferenţiate, fără margini celulare distincte, cu o citoplasmă foarte săracă. Unele tumori conţin celule cu margini distincte, dar cu o citoplasmă clară, amfofilă, care formează structuri glandulare. De asemenea, sînt caracteristice agregatele seminomatoide cu celulele poligonale, avînd marginile bine definite şi o coloraţie citoplasmatică ceva mai intensă. Epiteliul diferenţiat formează tubi mici asemănători cu tubii testiculari. În multe cazuri se găsesc toate aspectele amintite. Este caracteristică prezenţa de picături hialine intracelular sau extracelular, în special în componenta reticulară şi în asociere cu corpii Schiller-Duval.

În unele zone, stroma este fibroasă, în altele poate avea un aspect net mixoid şi substanţa fundamentală nu se colorează cu PAS. Un caracter frecvent este prezenţa în stromă de celule mici, rotunde sau poligonale, cu citoplasmă eozinofilă identice cu celulele luteinizate stromale.

Scanned with OKEN Scanner

În toate tumorile se găsesc zone întinse de hemoragie și necroză. În porțiunile necrotice se găsește un infiltrat de celule neutrofile. De asemenea, se observă numeroase mitoze ca rezultat al unei proliferări intense.

Aspectul histochimic. Reacția la peroxidază evidențiază prezența de alfafetoproteină ca un depozit fin, granular, brun în citoplasmă sau în spațiile microchistice și chistice. Această reacție este intens pozitivă și în structurile hialine extracelulare. Prezența alfafetoproteinei este un element important de diagnostic.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut, în primul rînd, cu tumora mezonefroidă, cu care a fost mult timp confundată; tumora mezonefroidă nu are sinusuri endodermice și corpi hialini. Se întîlnește la femei mai bătrîne și are un prognostic mai bun.

La copii, tumora sinusurilor endodermice se găsește frecvent asociată cu un teratom sau cu un carcinom embrionar. Faptul că ea prezintă structuri foarte caracteristice, care se deosebesc de alte tumori disembrioplazice, o situează ca o entitate aparte.

Heterotransplantarea. Tumora sinusului endodermic a fost transplantată cu succes la șoarecii nuzi (Hata, 1980; Sawada, 1981) și la șobolanii nuzi (Sawada, 1982). Transplantele au păstrat structura histopatologică, inframicroscopică și caracteristicile funcționale ale tumorii primare (Monaghan, 1982), ceea ce a permis folosirea lor pentru testarea citostaticelor cu extrapolarea rezultatelor la om (Sawada, 1983). De menționat, că s-a găsit o strînsă corelație între volumul tumorii și nivelul AFP în serul șoarecilor.

TUMORA CORDOANELOR SEXUALE CU TUBI INELARI (Tumora CSTI)

Se caracterizează prin prezența tubilor inelari care iau naștere, probabil, din celulele granuloase, dar au un aspect de creștere caracteristic pentru celulele Sertoli; în stroma tumorii se pot găsi celule asemănătoare cu celulele Leydig sau luteinice. În majoritatea cazurilor, tumora CSTI este însoțită de sindromul Peutz-Jegers, care este o boală genetică cu caracter dominant și ereditar caracterizată prin polipoză viscerală și lentiginoză orificială de predominanță labială (Burdick, 1963; Christian, 1964). Studiul anatomopatologic al lentiginelor a arătat că este vorba de un exces de elaborare melanică fără proliferare celulară, care s-ar putea datora unei tulburări metabolice a melaninei. Frecvent se relevă asocierea cu hiperplazia endometrului și uneori cu alte tumori (Humphries, 1966).

Tumora este foarte puțin evolutivă. Nu s-a observat niciodată invazie locală sau metastaze la distanță.

Scully (1970b) a fost primul care a descris-o, denumind-o tumoră a cordoanelor sexuale cu tubi inelari. El consideră că tumora ia naștere din celulele granuloase, ulterior crescînd după o arhitectură caracteristică celulelor Sertoli. Nu se cunoaște ce legătură există între leziunile ovariene și sindromul Peutz-Jegers. Un defect embriologic ar putea explica formarea,

Scanned with OKEN Scanner

pe de o parte, a polipilor gastrointestinali, iar, pe de altă parte, a tumorii cordoanelor sexuale.

Aspectul macroscopic (tabelul 7). Tumora este, în general, de dimensiuni mici, bine delimitate, moale sau dură, cu zone de calcificare mai mult sau mai puțin întinse.

Aspectul microscopic (tabelul 7). Tumora CSTI este formată din tubi căptușiți cu celule epiteliale tumorale de tip Sertoli-granuloasă. Acești tubi pot fi așezați în jurul unui corp hialin sau mai mulți tubi pot să înconjure mai mulți corpi hialini separați sau coalescenți (Pl. XXXVII, 75 și Pl. XXXVIII, 76). Nucleul celular este de formă neregulată sau sferică cu un singur nucleol, citoplasma este abundentă palidă, adesea bogată în vacuole lipidice. Între formațiunile epiteliale se găsește o stromă de tip ovarian care prezintă, din loc în loc, insule de celule luteinice sau celule Leydig. De relevat absența totală a celulelor germinale.

Transformarea hialină și calcificarea tumorii se observă frecvent. În unii tubi, corpii hialini sînt abundenți. Calcificarea apare sub formă de depozite mai mici sau mai mari, neregulate, coalescente. Stroma poate fi sediul unei întinse fibroze sau hialinizări (Scully, 1977).

Diagnosticul diferențial. Tumorile CSTI, înainte de a fi considerate ca o entitate aparte, au fost trecute în categoria tumorilor Brenner, tumorilor cu celule Sertoli, tumorilor de granuloasă sau ginandroblastoamelor. Deși între aceste tumori există asemănări, unele deosebiri evidente permit diagnosticul diferențial.

Tumora Brenner se aseamănă cu tumora CSTI prin prezența insulelor de celule epiteliale separate de stroma ovariană, însă celulele sînt de tip tranzițional și mărginesc spații chistice. Dar, grămezile de material eozinofil prezente în insulele epiteliale din tumora Brenner se deosebesc de corpii hialini din tumora CSTI. Calcificarea în tumora Brenner apare sub formă de plaje întinse bine delimitate și nu sub formă de noduli rotunzi.

Tumorile cu celule Sertoli, tumorile de granuloasă și ginandroblastoamele sînt formate, ca și tumorile CSTI, din tubi solizi în care nucleii canceroși se găsesc la periferie, dar nu au o dispoziție circulară și nu suferă calcificări.

Gonadoblastomul se aseamănă cu tumora CSTI prin prezența formațiunilor epiteliale, care pot avea un aspect foliculoid; prezența constantă de celule germinale în centrul formațiunilor epiteliale în gonadoblastom și lipsa lor totală în tumora CSTI le diferențiază. Pe de altă parte, gonadoblastomul apare numai în gonadele disgenetice.

Diagnosticul, în general, nu constituie o problemă deoarece tumora CSTI este însoțită de sindromul Peutz-Jegers.

TUMORILE CU CELULE CLARE

Categoria acestor tumori cuprinde mai multe variante, care erau considerate entități aparte, cu origini histopatologice diferite; astăzi sînt cuprinse în același grup datorită faptului că în toate tumorile se

Scanned with OKEN Scanner

găsesc celule care conţin glicogen şi se aseamănă cu celulele carcinomului renal. La acest grup sînt cuprinse atît mezonefroamele, cît şi tumorile cu celule clare din vechea clasificare (Anderson, 1970; Rogers, 1972). Aceste tumori se cunosc din 1939, cînd Schiller a descris un tip de tumoră ovariană formată din cavităţi chistice cu cîte o prelungire papilară, bordate de celule cu aspect de cui de tapiţerie şi cuiburi de celule clare. Bazat pe prezenţa structurilor pseudoglomerulare, a tubilor şi a celulelor clare bogate în glicogen, precum şi pe prezenţa în unele tumori de tubi maturi mărginiţi de un epiteliu care se aseamănă cu epiteliul vestigiilor mezonefrice, Schiller (1942) a susţinut natura mezonefrică a tumorii şi a denumit-o mezonefrom.

Făcînd o reconstrucţie plastică a tumorii, Kazancigil (1940) constată că este formată dintr-un sistem de canale care comunică neregulat între ele, formînd un labirint complicat. Pe baza acestor date, el susţine că tumora este un angioendoteliom ovarian, ipoteză mai puţin verosimilă, deoarece în acest caz ar trebui să fie găsite şi în alte organe tumori cu o structură asemănătoare.

Saphir şi Lackner (1944) izolează pentru prima dată carcinomul cu celule clare ca o entitate aparte.

Teilum (1950, 1959) ajunge la concluzia că în categoria mezonefroamelor adevărate trebuie trecute numai acele tumori care prezintă vestigii mezonefrice, celelalte avînd origine extraembrionară.

Novac şi Woodruff (1959) susţin că mezonefromul lui Schiller şi carcinoamele cu celule clare ale rinichiului au origine dublă mezometanefrică şi trebuie să fie denumite mezometanefroame. Ei constată că tumorile colului şi vaginului de origine mezonefrică în care se poate, uneori, demonstra o tranziţie directă de la vestigiile mezonefrice, sînt histologic similare cu mezonefromul ovarian şi conţin pe alocuri, arii de adenocarcinom cu celule clare. Santesson (1957) şi De Brux (1956) susţin originea disembrioplazică a tumorii.

Wade-Ewans (1961) şi Neubecker (1962) o denumesc carcinom embrionar, considerînd că provine din celulele germinative. Toate aceste ipoteze se bazează pe similitudinea aspectelor histopatologice ale tumorii cu anumite structuri embrionare; nu există însă o singură dovadă sigură a originii mezonefrice, metanefrice sau trofoblastice a tumorilor mezonefroide (Jens, 1971; Norris, 1971; Fine, 1973).

Scully şi Barlow (1967), bazîndu-se pe o mare incidenţă a asocierii tumorii cu endometrioza, în cazurile studiate de ei, susţin originea müllerianã.

Observaţia lui Silverberg (1973) privind similitudinea existentă între aceste două tumori şi *aria stella* a endometrului este în favoarea acestei concepţii. Demonstrarea originii tumorii din epiteliul unui chist endometrioid a fost un argument pentru existenţa corelaţiei cu epiteliul endometrial (Scully, 1967).

Pe baza datelor electronomicroscopice, Ocagaky (1970) susţine că există o asemănare structurală cu celulele mezoteliale benigne şi cu mezotelioamele pleurale, atribuindu-i tumorii mai mult o origine celomică decît mezonefrică, metanefrică sau endometrială. Alţi autori (Czernobilsky, 1970 b; Kurman şi Norris, 1976 b) au arătat că tumorile mezonefroide

sînt variantele cu celule clare ale carcinomului endometrioid. S-au descris și tumori cu celule clare care produc hipercalcemie (Ross și Shelley, 1968).

Aspectul macroscopic. Tumora este unilaterală, mai rar bilaterală, dură, mobilă, cu arii solide și chistice alături de focare de hemoragie și necroză.

Aspectul microscopic. În categoria tumorilor cu celule clare (mezonefroide) au fost trecute toate tumorile care se caracterizează prin prezența celulelor clare, însă ele pot prezenta diferite aspecte histopatologice și diferite grade de malignitate; tumori benigne, cu malignitate la limită și tumori maligne.

Tumorile benigne sînt adenofibroamele cu celule clare prezentînd formațiuni chistice înconjurate de celule clare.

Tumorile maligne pot să prezinte diferite forme histopatologice, predominînd plajele continue de celule clare, în forma solidă (Pl. XXXVIII, 77), lumenele glandulare bordate de celule în cui de tapițerie, în forma glandulară (Pl. XXXIX, 78), structurile tubulare cu aspect de glande bordate de celule în cui de tapițerie, în forma tubulară, aspectele papilare și structurile asemănătoare cu glomerulii, în forma papilară (mezonefroidă) (Pl. XXXIX 79), structurile microchistice bordate de celule clare, în forma microchistică; structurile descrise se întîlnesc cam în aceeași proporție, în forma combinată.

Caracteristică pentru această categorie de tumori este prezența celulelor clare dispuse în cuiburi sau cordoane. Tumora poate să fie constituită exclusiv din aceste celule sau poate să conțină și alte elemente caracteristice, cum sînt formațiunile pseudoglomerulare, care constau din mici cavități chistice bordate de celule endoteliale cu aspect de cui de tapițerie (corpii Schiller-Duval). Aceste structuri prezintă o proliferare papilomatoasă în lumen formată dintr-un capilar în centru, stromă săracă în jur, iar la periferie aspecte de tranziție, de la structuri asemănătoare cu glomerulii la un sistem complex de cavități chistice și canale de diferite dimensiuni căptușite cu celule în cui de tapițerie. Porțiunile solide ale tumorii sînt formate dintr-o proliferare de celule stelate, anastomozate între ele, cu prelungiri fine, formînd o rețea laxă cu ochiuri mari. Se găsesc și celule cu citoplasmă abundentă, eozinofilă. Stroma tumorii derivă din stroma ovarului.

Aspectul histochimic (Janovsky, 1962). În citoplasmă, ca și în interiorul chisturilor și al tubilor se observă, adesea, secreție de mucină (Pl. XL, 80), care se colorează cu mucicarmin și albastru-alcian, iar cu albastru de toluidină dă metacromazie. La periferia structurilor tubulare, un strat fin PAS-pozitiv sugerează prezența unei membrane bazale. Coloratia carmin-Best este intens pozitivă în citoplasmă. Membrana bazală se colorează slab cu coloranții pentru reticul.

Aspectul electronomicroscopic. Okagaky (1970), Silverberg (1973) și Salazar (1974) au descris o serie de aspecte ultrastructurale. Nucleii celulelor tumorale sînt rotunzi și au un contur neregulat cu numeroase interdigitații. De-a lungul suprafeței interne a membranei nucleare se observă o granulare cromatinică. Nucleolii sînt mici, cu contur neregulat și densitate omogenă. Citoplasma este plină de organite, deosebindu-se net două populații celulare: în unele celule, glicogenul prezintă coalescență

Scanned with OKEN Scanner

în largi agregate, care deplasează celelalte organite. Aceste celule corespund la microscopul optic celulelor clare. Alte celule conțin granule de glicogen distribuite difuz în întreaga citoplasmă. În citoplasma celulelor din ambele categorii se găsesc numeroase mitocondrii mici, rotunde sau ovoide, avînd creste uniforme cu indentații. Predomină reticulul endoplasmic granular, ribozomii liberi fiind prezenți în toate celulele, dispuși în șiruri paralele. Aparatul Golgi nu este prea bine dezvoltat. În unele celule se găsesc rari corpi lipidici. Celulele în cui de tapițerie conțin granule de glicogen, numeroase mitocondrii și un nucleol mare și dens (Pl. XL, 81). Între celule există joncțiuni strînse. De pe suprafața celulară sînt proiectate în lumen, microvili scurți și groși. Între marginile celulare care bombează în lumen se găsesc frecvent desmozomi (Pl. XLI, 82). O lamina bazală separă celulele epiteliale de stroma fibroblastică înconjurătoare.

Nu s-au făcut cercetări citogenetice care ar fi putut releva existența unor deosebiri între formele benigne și de graniță, utile pentru diagnosticul gradului de malignitate.

Diagnosticul diferențial se face, în primul rînd, cu metastaza în ovar a carcinomului renal care este, de obicei, însoțită de simptomatologia tumorii renale primare.

Tumorile cu celule clare se deosebesc de tumora sinusului endodermic prin lipsa sinusurilor endodermice și a corpilor hialini, incidența la femei mai în vîrstă și un prognostic mult mai bun.

Disgerminomul se deosebește în special prin lipsa formațiunilor asemănătoare cu glomerulii.

În tumora cu celule lipidice, aspectul clar al citoplasmei este dat de prezența de grăsimi în locul glucidelor.

Scanned with OKEN Scanner

V. TUMORI GERMINALE

DISGERMINOMUL
(Seminomul ovarian)

Tumoră ovariană germinală embrionară formată din celule care se aseamănă cu celulele germinale primordiale (Müeller, 1950; Talerman, 1972; Scully, 1979). Pentru prima dată a fost descrisă de Chenot, în 1911. Problema originii disgerminoamelor a rămas încă neelucidată.

După Meyer (1931), apariţia acestor neoformaţiuni este legată de dereglarea diferenţierii sexuale a celulelor stratului germinativ al ovarului, care rămîn indiferente ca sex, ceea ce justifică denumirea de disgerminom.

Spielman şi Motyloff (1955), constatînd că disgerminomul poate să apară la pseudohermafroditi feminini şi masculini, precum şi la hermafroditi adevăraţi, conchid că aceste tumori se dezvoltă din celulele primitive rămase din gonada primitivă nediferenţiată. Prin urmare, tumora nu ar lua naştere din celulele germinale sexuale, ci din celulele care derivă din epiteliul celomic. De aceea, ei obiectează împotriva termenului de disgerminom sau seminom, care implică originea din celula germinală, şi propun denumirea de tumori ale celulelor neutre.

Deoarece este posibil ca histogenetic disgerminoamele ovariene să cuprindă un grup neomogen de tumori, care iau naştere în unele cazuri din celulele sexuale masculine, alteori din celulele sexuale feminine sau din vestigii embrionare, Teter (1960) propune ca aceste tumori să fie denumite gonocitoame, sugerînd utilitatea stabilirii existenţei unor variante în funcţie de apartenenţa sexuală a celulelor, în fiecare caz în parte. Apariţia tumorii în gonadoblastom în cadrul disgeneziilor gonadice sau, din contra, la indivizi fără disgenezii, vine în sprijinul ipotezei originii multiple a disgerminomului.

Mai tîrziu, McKay (1962) demonstrează existenţa unei identităţi structurale între celulele disgerminomului şi goniile-susă, care ar sta la originea germinală a acestei tumori.

După Teter (1966), celulele sexuale primordiale modificate distrofic ar fi implicate uneori în apariţia acestei tumori.

Hughesdon (1970) susţine că disgerminomul ovarian ia naştere din celulele sexuale feminine care persistă în stratul medular al ovarului.

Gonadoblastomul poate fi considerat cancer *in situ* al celulelor gonadice, iar disgerminomul, cancer invaziv al acestor celule. Disgerminomul disemineză precoce prin extensie directă sau pe cale limfatică,

Tabelul 7

Comparație între caracterele tumorilor embrionare de ovar

Denumirea tumorii	Aspectul macroscopic	Aspectul microscopic		Evoluția clinică
		Forma histopatologică	Tipul celular	
Teratom benign chistic (chist dermoid)	Tumoră chistică, uniloculară, formată din membrana chistului, lichid și polip	Polipul chistului format din diferite țesuturi : ectodermice, mezodermice, endodermice	Celule diferențiate ale diferitelor țesuturi	Benignă, potențial malignă
Teratoblastom	Tumoră mare, lobată, multicoloră, cu aspect polimorf, zone de hemoragie și necroză, chisturi, os, cartilaj	Diferențiată, puțin diferențiată, nediferențiată	Celule originare din cele 3 foițe embrionare, cu diferite grade de diferențiere	Malignă
Coriocarcinom	Tumoră mare, roșu-brună, boselată, friabilă, zone întinse de hemoragie și necroză	Plaje celulare întinse	Celule mici, clare, poligonale, încărcate cu glicogen (citotrofoblaști), plasmodii cu citoplasmă acidofilă, cu vacuole mari, nuclei monstruoși (sincițiotrofoblaști)	Foarte malignă
Melanom malign	Tumoră chistică, uniloculară (chist dermoid). Pe peretele intern al chistului, o proiecție sesilă, brună, friabilă	Cuiburi și cordoane de celule tumorale	Celule fusiforme, poligonale sau neregulate, cu nuclei mari, hipercromatici, nucleoli voluminoși, pigment melanic în citoplasmă, mitoze atipice	Malignă

Scanned with OKEN Scanner

Carcinoid	Tumoră solidă sau chistică, uniloculară; forma chistică, desmoidă, forma solidă, teratoidă	Proliferarea insulară sau trabeculară a celulelor tumorale	Celule neoplazice mici, cu nucleu central, citoplasma eozinofilă, cu granule argentafine, roșu-brune; atipiile lipsesc (celule cromargentafine)	Malignă
Struma ovarii	Tumoră boselată, renitentă, cu zone cenușii, consistente, chistice, hemoragice	Structura glandei tiroide, vezicule tiroidiene, cu un conținut coloid, zone de hialin, cu aglomerări limfoide	Celule cubice care delimitează vezicule tiroidiene	Benignă
Embriom poliembrionic	Tumoră mare, gri-albicioasă, cu numeroase chisturi mici, necroză, hemoragie	Diferite țesuturi ale corpului uman de vîrstă variabilă, formațiuni embrionare blastochistice	Celule epiteliale aplatizate care acoperă chisturi mici, aranjați pereche și înconjurați de țesut conjunctiv lax (blastochiști)	Foarte malignă
Tumora sinusului endodermic	Tumoră mare, cu zone gălbui-cenușii, hemoragice, necrotice, chistice	Aspect reticular, polivezicular, pseudopapilar	Celule clare, celule în cui de tapițerie, celule mezoblastice, nediferențiate	Foarte malignă
Tumora cordoanelor sexuale cu tubi inelari	Tumoră mică, uneori microscopică, bine delimitată, moale sau dură, cu zone de calcifiere	Tubi căptușiți de celule epiteliale tumorale pot fi așezați în cerc în jurul unui corp hialin	Celule tumorale, cu nuclei neregulați sau sferici, un singur nucleol, citoplasmă abundentă, palidă, adesea bogată în vacuole lipidice	Benignă

Scanned with OKEN Scanner

fiind afectați ganglionii hipogastrici, pre- și laterocervicali, lateroaortici, lomboaortici, mediastinali, retrocrurali și supraclaviculari. În fazele avansate, prezintă diseminare hematogenă în ficat și în plămîni.

Tumora este relativ rară și apare la femei tinere sub 30 de ani. Incidența este de 2,6 — 5% din toate tumorile primare maligne de ovar. În majoritatea cazurilor, aceste tumori nu sînt masculinizante.

Aspectul macroscopic (tabelul 8). Tumora este de dimensiuni variabile, poate fi foarte mare, lobată, cu contur nedelimitat, infiltrînd țesuturile din jur. Pe secțiune este de culoare albă-rozată, cu zone gălbui necrotice și brune-hemoragice, de consistență neuniformă, în unele locuri moale, iar în altele fibroasă. În general, poate ajunge la dimensiuni mult mai mari decît cele testiculare, este mai bogată în stromă și consistența este mai fermă.

Aspectul microscopic (tabelul 8). Tumora este formată din plaje mai mult sau mai puțin întinse de celule mari poligonale, clare (Pl. XLI, 83), între care se găsește o stromă intens vascularizată și infiltrată de celule mici, rotunde, cu aspect limfoid. Pe alocuri, celulele mari sînt aranjate în cordoane.

Celulele tumorale sînt sferice sau poligonale, de dimensiuni egale (20—25μ), delimitate de o membrană fină. Citoplasma este palidă, acidofilă, fin vacuolată și conține glicogen, care apare, în piesele fixate cu alcool, sub formă de vacuole de diferite dimensiuni, colorabile cu PAS. Nucleul este central, palid, vezicular, de 10—12μ, cu o rețea fină de cromatină bazofilă și 1—2 nucleoli mari refringenți, acidofili. Frecvent se observă mitoze și atipii mitotice.

Stroma este bogat vascularizată, infiltrată cu celule mici, de 6—8μ, cu aspect limfocitar, nucleu sferic, refringent, înconjurat de un lizereu fin de citoplasmă; nu conțin glicogen. Pe alocuri, stroma este abundentă, formînd benzi fibroase groase care înconjură cordoanele de celule neoplazice, în alte locuri este redusă la travee înguste care se găsesc între plajele întinse de celule neoplazice. Prezența în stromă a infiltratelor limfoplasmocitare și a foliculilor limfoizi indică existența reacției imune și un prognostic favorabil (Marshall, 1969; Asadourian, 1969). Frecvent se întîlnește o proliferare de tip granulomatos cu celule epitelioide și celule gigante de tip Langhans. Această reacție inflamatorie poate fi atribuită distrugerii și resorbției celulelor tumorale care poate să disloce traveele neoplazice și să evolueze spre scleroză, creind, cîteodată, probleme grele de diagnostic. Frecvent, focarele de necroză, mai mult sau mai puțin întinsă, afectează atît celulele tumorale, cît și celulele stromei.

Aspectul electronomicroscopic. Primul studiu electronomicroscopic al disgerminomului a fost făcut de Lynn și colab. (1967). Ulterior, Overbeck și Philipp (1969), investigînd ultrastructura disgerminomului, relevă similitudinea dintre celulele tumorale și celulele germinale în dezvoltare. Kay și colab. (1972) fac un studiu electronomicroscopic detaliat constatînd existența a două tipuri celulare în tumoră:

1) Celula germinală tipică, ce se aseamănă cu celulele germinale în curs de maturare, prezintă membranele citoplasmatice bine definite și complexe funcționale de tip *macula adherens*. Mitocondriile sînt numeroase, rotunjite, și conțin creste tubulare și veziculare. Reticulul endoplasmic

este sărac, de tip rugos, avînd adesea un aranjament linear. Grămezi de particule electrondense asemănătoare cu rozetele, se găsesc răspîndite în citoplasmă, fiind probabil, depozite de glicogen de tip alfa. În nucleoli se găseşte o nucleolonemă filamentoasă.

2) Al doilea tip celular, mai mic decît primul, a fost interpretat ca celulă stromală. Citoplasma este electronclară, cu prelungiri neregulate, avînd incluziuni lipidice, aparat Golgi bine dezvoltat, ribozomi şi mitocondrii cu creste veziculare. O trăsătură caracteristică pentru aceste celule este prezenţa granulelor de tip secretor, ceea ce sugerează că sînt celule funcţional active.

Formele asociate. În gonadoblastom se găsesc frecvent focare de disgerminom, fapt care vine în ajutorul ipotezei malignizării gonadoblastomului şi transformării lui în disgerminom.

În unele cazuri, se observă asociaţia dintre disgerminom şi disembriom.

Malignitatea acestor tumori este strîns corelată cu gradul de imaturitate, care poate să afecteze una sau mai multe constituente tisulare. Coexistenţa posibilă a carcinomului embrionar cu disgerminomul vine în sprijinul concepţiei identităţii histogenetice a acestor tumori. Astfel, celulele germinale primordiale pot să se dezvolte în structuri patologice identice în ambele tipuri de glande sexuale.

Transmiterea ereditară. Mai multe lucrări arată aspectul familial al tumorile gonadice. Jackson (1967) a observat apariţia disgerminomului ovarian la trei generaţii succesive. Trentini (1974) raportează un caz de tumoră gonadică la fraţi (disgerminom la soră şi carcinom embrionar la frate). Transmiterea familială a acestor cancere gonadice poate să fie explicată prin existenţa unei mutaţii parentale. Aceste fapte vin în sprijinul ipotezei transmiterii genetice a cancerului.

Structura citogenetică. Teter şi Boczkowski (1967) au observat că ori de cîte ori o tumoră cu celule germinale se găseşte într-o gonadă disgenetică, un cromozom Y este prezent.

Macquez (1974), făcînd studii cromozomiale la 4 paciente cu disgerminoame care nu au prezentat manifestări clinice de disgenezie gonadică a relevat, în toate cazurile, alterări numerice sau structurale ale cromozomilor sexuali şi un mozaicism 46 XX/45 XO. Ei explică transformarea neoplazică printr-o diferenţiere anormală a celulelor germinale datorită liniei celulare anormale în care lipseşte cromozomul X.

Studiile citogenetice ale lui Psaroudakis (1976), în două cazuri de disgerminom cu disgenezie gonadică, relevă atît în sîngele periferic, cît şi în tumoră mozaicism 45 XO/46 XY. Şi alţi autori constată că prezenţa unei linii celulare Y pozitive în gonadoblastoame indică pericolul transformării maligne a acestor tumori cu apariţia disgerminomului.

Noi am făcut investigaţii citogenetice într-un caz de disgerminom. Tumora prezenta o distribuţie largă a numărului cromozomial în sfera aproape diploidă şi aproape triploidă. De relevat că 85% din metafaze erau aneuploide, 10% erau aproape diploide şi aveau un cariotip XO, iar 5% din metafaze aveau un număr cromozomial 46 şi un cariotip XY relevat prin bandare C.

Scanned with OKEN Scanner

Tumora solidă fiind însoțită de lichid ascitic, am făcut, de asemenea, studiul citogenetic al lichidului. Am constatat că distribuția numărului cromozomial a fost similară în tumora solidă și în lichidul ascitic. În lichid am observat metafaze normale cu un cariotip XY într-un procentaj de 12% și metafaze aproape diploide cu un cariotip XO într-un procentaj de 8% (fig. 12).

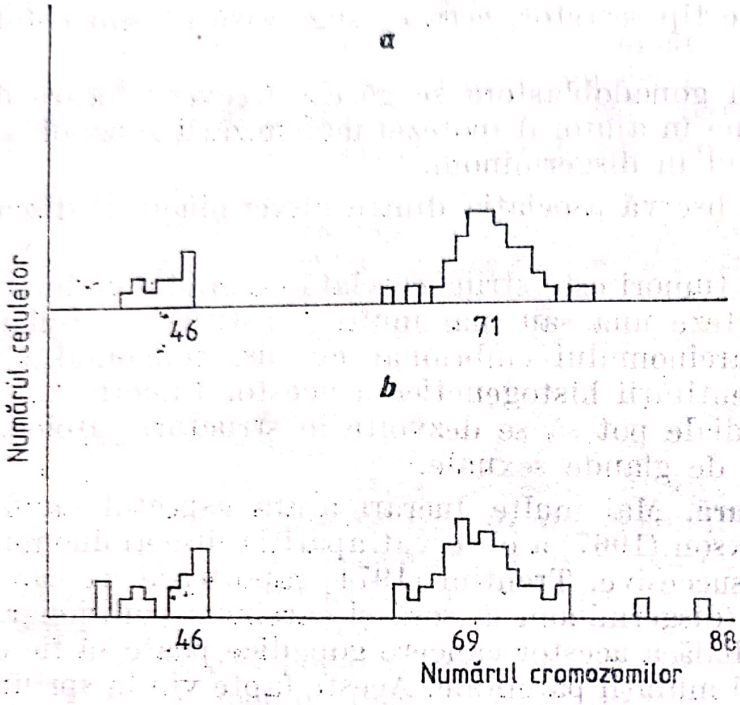


Fig. 12. — Histogramele distribuției numărului cromozomial într-un disgerminom: a) — tumoră solidă, b) lichid ascitic.

În nucleii celulelor tumorale nu s-a găsit cromatină sexuală (Mittwoch, 1965).

Culturi de țesuturi. Prin cultivarea *in vitro* a celulelor din lichidul peritoneal metastatic al unui carcinom embrionar de ovar, Kimoto (1975) a obținut o linie celulară folosită pentru diverse experimentări.

GONADOBLASTOMUL

Gonadoblastomul este o tumoră apărută în ovarele disgenetice caracterizată microscopic prin prezența de insule de celule germinale și celulele imature de tip Sertoli sau granuloasă. Denumirea de gonadoblastom a fost dată de Scully, în 1953, deoarece ea pare a recapitula dezvoltarea gonadică. Mai tîrziu, Hughesdon și Kumarasary (1970) o denumesc tumoră mixtă a celulelor germinale. După Teter (1969), aceste tumori sînt gonocitoame. El le clasifică în patru grupuri în funcție de elementele celulare caracteristice pe care le conțin:

1) Gonocitom 1 — tumoră formată numai din celule germinale
2) Gonocitom 2 — tumoră care, pe lîngă celulele germinale, are și celule de tip Sertoli și granuloasă

3) Gonocitom 3 — tumoră formată din insule de celule germinale și Sertoli, iar în stromă celule de tip Leydig și luteinice

4) Gonocitom 4 — această tumoră diferă de precedenta prin prezența celulelor Leydig și luteinice și în restul gonadei.

Gonocitomul 1 din această clasificare este identic cu disgerminomul sau seminomul, iar gonocitomul 3, cu gonadoblastomul propriu-zis.

Deoarece în ultimul timp s-a demonstrat că frecvența celulelor Leydig sau luteinice este în funcție de vîrsta bolnavului, iar distribuția lor în tumoră este neuniformă, unele zone fiind lipsite complet de aceste celule, clasificarea lui Teter nu corespunde întrutotul realității.

Cauza apariției acestor tumori nu este încă cunoscută. Faptul că ele se găsesc rar în ovarul aparent normal (Talerman, 1972), fiind semnalate, în majoritatea cazurilor, la pacienții cu disgenezie gonadică (Scully, 1970 c; Talerman, 1971; Kariminejad, 1972; Farber, 1973; Segall, 1973) sugerează că celulele germinale persistente din stadiul embrionar în gonadele malformate joacă un rol important în patogeneză. Stimulările repetate exercitate de către hormonii specifici asupra gonadelor disgenetice contribuie, probabil, la transformarea lor neoplazică, pubertatea și menopauza fiind perioade critice.

Studiile *in vitro* ale biosintezei steroizilor au arătat că gonadoblastoamele sintetizează hormoni androgeni sau estrogeni. Se pare că această proprietate este independentă de prezența celulelor interstițiale mature, capacitatea de a sintetiza hormoni steroizi datorîndu-se stromei gonadice nediferențiate.

Prezența sau absența virilismului la bolnavii cu gonadoblastom nefiind legată de prezența celulelor interstițiale, McKay (1974) emite ipoteza că *in vivo* gonadoblastoamele pot să producă hormoni metabolic activi sau metabolic inactivi, ceea ce ar explica lipsa simptomelor hormonale.

S-a semnalat apariția gonadoblastoamelor în sarcină (Prat-Thomas, 1976) sau concomitent cu alte tumori (Talerman, 1975).

Aspectul macroscopic (tabelul 8). Tumora este frecvent bilaterală, de dimensiuni reduse, uneori decelabilă numai microscopic. Suprafața ei externă este netedă, fără aderență la organele vecine; consistența moale sau dură, culoarea de asemenea variabilă de la brun la gri. În unele cazuri se pot recunoaște o capsulă și o stromă de tip ovarian, însă în altele este greu de determinat natura gonadei.

Aspectul microscopic (tabelul 8). Gonadoblastomul este format din structuri insulare sau tubulare înconjurate de stromă (Pl. XLII, 84). În insule și tubi se găsesc două tipuri celulare:

1) Celulele germinale tumorale cu un polimorfism redus, citoplasmă clară și nuclei sferici veziculari cu numeroase figuri mitotice. Ele se deosebesc de celulele disgerminomului printr-un volum relativ mare, nuclei mai mici și citoplasmă mai abundentă.

2) Celulele imature de tip Sertoli, mai puțin bine delimitate, cu o citoplasmă mai săracă și nuclei ovoizi mai mici și mai hipercromatici.

În funcţie de aranjamentul acestor două tipuri celulare iau naştere trei feluri de structuri caracteristice pentru tumoră :

1) Structuri asemănătoare cu corpii Call-Exner formate din mase de material eozinofil hialin, înconjurate de celule de tip Sertoli.

2) Structuri tubulare centrate de insule de celule germinale.

3) Structuri asemănătoare cu foliculul primordial, formate dintr-o celulă germinală înconjurată de celule Sertoli dispuse în coroană.

Stroma tumorii poate fi săracă sau, din contra, abundentă, asemănătoare cu stroma ovariană. În stromă se găsesc frecvent insule de celule interstiţiale, cu nuclei rotunzi, citoplasmă abundentă, eozinofilă, conţinînd ocazional granule de lipocrom. Deşi aceste celule se asemănă în multe privinţe cu celulele Leydig din testicul, în citoplasma lor nu au fost identificaţi cristaloizii lui Reinke, specifici pentru diagnostic, fiind, probabil, o formă imatură a acestor celule. S-a demonstrat existenţa unei corelaţii între numărul acestor celule şi vîrsta pacienţilor, observîndu-se creşterea lor numerică cu vîrsta.

Un alt element caracteristic pentru tumoră este prezenţa focarelor de hialinizare şi calcificare (Pl. XLII, 85). Corpii hialini din cuiburile epiteliale adesea devin coalescenţi şi formează mase în care laminarea este vizibilă. Calcificările microscopice sînt caracteristice pentru gonadoblastom, fiind folosite ca marker pentru diagnostic. În membrana bazală a corpilor Call-Exner apar adesea focare de calcificare distrofică ; numeroşii tubi sînt hialinizaţi şi obliteraţi. În zonele cu stromă fibroasă sau hialină cu mase fibrocalcice, celulele tumorale sînt rare şi adeseori absente. În alte zone ale stromei pot să apară mici granuloame inflamatorii cu celule gigante de corp străin.

Aspectul electronomicroscopic. Numeroşi cercetători s-au ocupat de ultrastructura gonadoblastomului (Hou-Jensen, 1974 ; McKay, 1974 ; Damjanov, 1975 ; Garvin, 1976 ; Ishida, 1976, Bjersing, 1977).

Celulele de tip Sertoli din gonadoblastom se caracterizează ultrastructural prin neregularitatea limitelor citoplasmatice şi nucleare şi o densitate electronică crescută a citoplasmei. Ele au adesea prelungiri citoplasmatice lungi prin care se realizează frecvent joncţiunile cu membrana bazală peritubulară sau dintre două celule Sertoli. Citoplasma este mai abundentă şi are o densitate electronică mai mare decît a celulelor germinale datorită numărului mare de structuri subcelulare (Pl. XLIII, 86). Se întîlnesc numeroase mitocondrii cu granule dense intramitocondriale, un mare număr de membrane citoplasmatice ale reticulului endoplasmic neted sau rugos, un număr moderat de ribozomi liberi sau aglomeraţi în grămezi. Paranuclear, în asociere cu centriolii, se găsesc complexe Golgi mici, cu cisternele dilatate şi lizozomi.

Deşi celulele de tip Sertoli din gonadoblastom se aseamănă în multe privinţe cu celulele Sertoli mature din testicul, există şi unele deosebiri ca absenţa constantă a ariilor pseudocristaline indicatoare ale existenţei structurilor de tip Charcot-Bottchner, caracteristice celulelor Sertoli normale. De asemenea, vacuolele lipidice, reticulul endoplasmic neted şi lizozomii se găsesc în cantitate mai mică ca în celulele Sertoli normale.

Scanned with OKEN Scanner

Modificări asemănătoare au fost observate şi în hipogonadism şi în adenomul tubular cu celule Sertoli.

Celulele germinale din gonadoblastom sînt bine delimitate, rotunde sau ovalare, variabile ca dimensiune. Între celulele germinale nu se găsesc punţi şi nu toate sînt net legate de membrana bazală. Au nuclei circulari cu mici indentaţii, nucleol situat central sau periferic şi înconjurat de o zonă îngustă de heterocromatină. Citoplasma este relativ clară, datorită sărăciei în organite celulare (Pl. XLIII, 87). Marea parte a citoplasmei este ocupată de grămezi de ribozomi şi mici vezicule dilatate ale reticulului endoplasmic granular situate într-o matrice fin granulară. O structură inframicroscopică asemănătoare s-a găsit la spermatogonia umană, celulele germinale fetale şi celulele disgerminoamelor.

Celulele interstiţiale, în unele cazuri, au un aspect matur cu reticul endoplasmic neted abundent; mai frecvent, citoplasma lor conţine un număr moderat de mitocondrii, reticul endoplasmic neted şi rugos şi depozite lipidice neregulate.

Pe lîngă aceste tipuri celulare, se mai găsesc şi celule asemănătoare cu limfocitele sau plasmocitele cu reticul granular abundent şi macrofage cu citoplasma umplută cu lichid. În stroma tumorii se găsesc fibroblaşti.

Investigarea electronomicroscopică a structurii tubilor a arătat că ei sînt net delimitaţi extern de 5—10 lame concentrice, care se aseamănă între ele. Fiecare lamă are o structură fibrilară asemănătoare cu a membranei bazale din alte epitelii.

Structurile asemănătoare cu corpii Call-Exner apar la microscopul electronic ca structuri globulare formate din grămezi de material asemănător cu membrana bazală, laminat pe mai multe straturi, care adesea continuă cu membrana bazală peritubulară (Pl. XLIV, 88). Acest material diferă de acela din adevăraţii corpii Call-Exner ai foliculului normal şi ai tumorilor de granuloasă, care este electrondens, granular sau fibrilar, însă nelaminat. Materialul laminat este rezultat al secreţiei celulelor Sertoli, care sînt strîns legate de aceste structuri.

Aspect histochimic. Prezenţa fosfatazei alcaline vine în sprijinul ipotezei reversiei neoplazice spre celulele fetale (McKay, 1953).

Structura citogenetică. La bolnavii cu gonadoblastom s-au făcut frecvent investigaţii citogenetice, constatîndu-se că au un cromozom Y şi gonada purtătoare a tumorii este, în general, de natură nedeterminată.

Metodele citogenetice noi au procurat informaţii mai detaliate asupra prezenţei cromozomului Y în aceste tumori (Boczkovski, 1967; Park, 1972). Williamson şi colab. (1976), studiind tumora la microscopul de fluorescenţă, constată prezenţa unor grămezi de celule cu cromatina Y pozitivă.

S-a constatat, în general, că ori de cîte ori o tumoră cu celule germinale se găseşte într-o gonadă disgenetică, un cromozom Y este prezent (Teter şi Boczkowski, 1967). Acest fapt arată că descoperirea în gonade a unei linii celulare Y pozitivă, indică pericolul formării tumorii. Fiind însă reprezentată printr-un număr redus de celule, este greu de detectat şi uneori se descoperă numai clinic, apărînd virilizarea.

S-au semnalat însă şi cazuri cromatin-negative (Frosier, 1961; Simpson, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 8

Comparaţia caracterelor tumorilor celulelor germinale

Denumirea tumorii	Aspectul macroscopic	Aspectul microscopic		Alte caractere	Evoluţia clinică
		Forma histopatologică	Tipul celular		
Disgerminom	Tumoră mare, lobată, infiltrantă. Pe secţiune, alb-rozată, cu zone necrotice şi hemoragice	Plaje întinse de celule germinale. Stroma bogat vascularizată şi infiltrată cu celule de aspect limfocitar	Celule germinale mari, poligonale, clare, cu glicogen, nucleu vezicular, 1—2 nucleoli acidofili, reţea fină de cromatină	Apare în ovarele disgenetice sau în cele normale	Malignă
Gonadoblastom	Tumoră mică, netedă, de consistenţă variabilă, galben-brună, frecvent bilaterală	Insule şi tubi înconjuraţi de stromă cu trei feluri de structuri : 1) structuri asemănătoare cu corpii Call-Exner, 2) structuri tubulare centrate de insule de celule germinale, 3) structuri asemănătoare cu foliculul primordial	Celule germinale cu citoplasmă clară, nuclei sferici, veziculari, numeroase figuri mitotice. Celule imature de tip Sertoli, cu nuclei mai mici sau hipercromi ovoizi, cu citoplasmă săracă	Apare numai în ovarele disgenetice	Benignă, potenţial malignă

Scanned with OKEN Scanner

Evoluția. Gonadoblastomul nu este considerat, în general, o tumoră malignă. Cu toate acestea, de multe ori, s-a semnalat transformarea sa disgerminomatoasă. Concepția că gonadoblastomul este un cancer *in situ*, iar disgerminomul este forma lui malignă ar putea explica corelația frecventă dintre aceste două tumori.

În cursul transformării maligne cuiburile celulare devin mai puțin bine circumscrise, începe creșterea invazivă a celulelor germinale care traversează marginile lor și invadează stroma. Apar insule și travee de celule germinale caracteristice disgerminomului. În unele tumori predomină aspectul de disgerminom, rămînînd numai mici focare de gonadoblastom. În altele, numai prezența corpusculilor de psamom cu calcificări indică proveniența disgerminomului din gonadoblastom. Se presupune că toate disgerminoamele apărute în gonadele disgenetice iau naștere din gonadoblastoame.

Gonadoblastomul poate să fie asociat și cu teratoamele embrionare, carcinoamele embrionare, coriocarcinomul sau tumora sinusului endodermic. Acest fapt sugerează că celulele germinale ale gonadoblastomului pot căpăta caractere noi în cursul evoluției procesului malign, dînd naștere și la alte tumori maligne embrionare.

Diagnosticul diferențial. Disgerminomul se deosebește de gonadoblastom printr-o creștere abundentă și invadantă a celulelor germinale și lipsa focarelor de hialinizare și calcificare.

Gonadoblastomul se aseamănă cel mai mult cu tumora cordoanelor sexuale care apare la pacienți cu sindromul Peutz-Jegers. În această tumoră sînt prezente celulele de tip Sertoli și granuloasă, corpusculii hialini și calcificările, ca în gonadoblastom, însă lipsesc celulele germinale.

Scanned with OKEN Scanner

VI. ALTE TIPURI DE TUMORI PRIMARE

TUMORA BRENNER

Tumora Brenner este o tumoră fibroepitelială formată din cuiburi de celule epiteliale cu nuclei hipercromatici, scobiți, în formă de bob de cafea, și stromă derivată din stroma ovariană. Ea a fost descrisă pentru prima dată de McNaughton-Jones (1898), sub denumirea de adenofibrom. Mai tîrziu, Brenner (1907) îi face o descriere detaliată, denumind-o ooforom folicular. Denumirea de tumoră Brenner a fost dată de Meyer (1932).

Este o tumoră foarte rară, 0,3—0,4% dintre toate tumorile de ovar. Are, în general, o evoluție benignă, dar au fost descrise și unele cazuri cu o evoluție malignă.

Ca și multe alte neoplasme ovariene, această tumoră a fost atribuită histogenetic la toate componentele ovariene cunoscute. Concepția lui Meyer asupra proveniență tumorii din insulele Walthard (1932) este admisă și în prezent de majoritatea anatomopatologilor, fiind discutată însă originea acestor insule. După Schiller (1934), ele ar proveni din vestigiile wolfiene, iar după Masson (1956), ar fi mai curînd grămezi de celule celomice incluse tardiv cu ocazia unei iritații peritoneale, deoarece el a observat insule Walthard sub seroasa unui intestin subțire iritat de un cancer de vecinătate. Plaut (1963) este adeptul acestei ipoteze, Bransilver (1974) ajunge la concluzii asemănătoare. Teoria histogenetică a lui Brenner că tumora derivă din epiteliul folicular a fost împărtășită de unii cercetători pe baza aspectelor morfologice (Teoh, 1953), iar de alții pe presupusa producție hormonală (Jones, 1959). Bazați pe faptul că, în unele cazuri, cordoanele epiteliale nu sînt net delimitate de stromă și cuprind cîteodată fibre reticulinice, Green (1952) și Reagan (1960) susțin că tumora ia naștere din stroma ovariană.

Asocierea frecventă între aceste tumori și alte leziuni ale ovarului derivate din epiteliul celomic mezotelial, cum sînt chistoamele mucinoase și chisturile germinative, a sugerat proveniența tumorii din epiteliul ovarian de suprafață. În sprijinul acestei teorii au stat secțiunile seriate făcute de Arey (1961) și Plaut (1963). Ei au relevat prezența unor cordoane epiteliale bogat arborizate care, pe alocuri, ajungeau pînă la epiteliul de suprafață. Lauchlan (1966) descrie secvențe de tranziție de la chisturi incluzionale nediferențiate la tumora Brenner: 1) epiteliul germinativ, 2) chisturi incluzionale germinative, 3) epiteliul Brenner și mucinos și 4) chistadenom mucinos sau chistadenocarcinom.

Scanned with OKEN Scanner

Datele furnizate de microscopia electronică (Silverberg si Wilson, 1972 ; Hameed, 1972) sprijină teoria originii tumorii din resturile embrionare urogenitale emisă de Schiller în 1934.

Problema existenţei activităţii hormonale în tumora Brenner a fost mult disputată (Joop, 1964). Deşi iniţial s-a considerat că această tumoră nu are o activitate endocrină, ulterior s-a constatat că, cel puţin în unele cazuri, există activitate estrogenică (Farrar, 1960 ; Woodruff, 1962 ; Shinada, 1973), emiţîndu-se ipoteza că estrogenii sînt produşi de celule asemănătoare cu celulele tecale care au rol în activitatea hormonală. Morris şi Scully (1958) au arătat că diferite tumori ovariene, inclusiv metastazele din alte organe, pot, în anumite ocazii, să aibă activitate hormonală datorită stimulării stromei ovariene de a se diferenţia în celule funcţional active. Rezultatele studiilor clinico-patologice au venit în sprijinul acestei ipoteze (Ehrlich, 1971 ; Silverberg, 1971). Existenţa unei strome hormonal active în tumorile Brenner a fost confirmată de studiile electronomicroscopice (Phillipp, 1970 ; Silverberg şi Wilson, 1972).

Aspectul macroscopic. Tumora, de obicei unilaterală, este bine circumscrisă, boselată, cu o suprafaţă netedă, lucioasă. Volumul ei este variabil, de la foarte mică, invizibilă cu ochiul liber, pînă la mărimea unui cap de făt. Sînt mai frecvente însă tumorile mici, asimptomatice, fiind descoperite operator sau necroptic. Pe secţiune, ţesutul este dur şi se aseamănă cu un fibrom ovarian, fiind format din fascicule de ţesut gri-alb sau palid-gălbui. Din loc în loc se găsesc mici chisturi umplute cu o substanţă mucoidă de culoare brună.

Aspectul microscopic. Tumora, cînd e mică, este localizată, de cele mai multe ori, în medulara ovarului, în special în regiunea hilului. Ţesutul tumoral este format din cuiburi sau cordoane epiteliale solide sau chistice înconjurate de o stromă fibroasă fasciculată, asemănătoare cu stroma ovariană (Pl. XLIV, 89).

O tumoră voluminoasă poate să sufere o transformare chistică. Frecventă şi caracteristică este formarea de structuri microchistice, conţinînd un material asemănător cu coloidul, dînd aspectul care se aseamănă cu ovulele degenerate.

Celulele epiteliale din tumoră au o formă cuboidală, cilindrică şi cîteodată sînt ciliate. Citoplasma lor este voluminoasă, clară, acidofilă, cu marginile net delimitate şi nuclei mici, ovoizi, veziculari, cu un singur nucleol. Majoritatea nucleilor prezintă o despicătură longitudinală paralelă cu axul, care le dă aspectul de bob de cafea. Nu se găsesc atipii celulare. Deoarece în nuclei nu s-au găsit niciodată figuri mitotice, aceste aspecte au fost interpretate greşit ca o preparaţie pentru amitoză. Celulele periferice sînt mai mici, mai mult sau mai puţin palisadice şi formează un strat bazal. Celulele din zonele centrale ale cordoanelor au citoplasmă mai abundentă şi se aseamănă cu epiteliul pavimentos, însă nu se găsesc punţi intracelulare şi nici zone de cheratinizare. În aceste celule pot apărea 1—2 vacuole umplute cu mucus. Aceste celule bordează mai frecvent cavităţi chistice. Unele dintre ele devin cîteodată cilindrice şi caliciforme. În alte cazuri, ele formează un înveliş continuu, căptuşind pereţii multiplelor chisturi.

Scanned with OKEN Scanner

Epiteliul Brenner, deşi are un ritm scăzut de creştere şi lipseşte anaplazia, are tendinţă la degenerare şi autofagie. Progresiunea degenerării celulare duce la formarea celulelor palide, spumoase, agregate în focare, care ulterior se agregă în mici structuri chistice. Omogenizarea şi condensarea celulelor degenerate produce coloid. Stroma fibroasă variază cantitativ şi ca celularitate de la o tumoră Brenner la alta. Pe alocuri, în special în centrul tumorii, insulele epiteliale sînt înconjurate de fascicule colagene abundente, compacte, hialine şi parţial impregnate cu calcar. Berge (1967) crede că aceasta ar putea să fie explicaţia transformării chistice a unor insule celulare. În stroma bogată în colagen, vasele sanguine sînt puţine sau lipsesc, ceea ce duce la apariţia de tulburări circulatorii în tumoră. Primul semn al acestor tulburări circulatorii ar fi dezintegrarea centrului insulelor celulare în celulele izolate sau în mici grupuri celulare, care poate fi urmată de o creştere a presiunii osmotice, cauzînd degenerarea chistică a insulelor epiteliale, care se transformă în chisturi căptuşite cu un singur strat de epiteliu aplatizat. În zonele degenerate apar calcificări.

În jurul cordoanelor epiteliale, stroma este cîteodată mai bogată celular şi se aseamănă cu stroma ovariană a tecii externe. Cordoanele epiteliale sînt, în general, net delimitate de stromă, însă în unele cazuri, conturul lor este mai puţin net. Stroma este bogată în reticul şi focarele de calcificare sînt frecvente. Celulele stromale din tumora Brenner sînt de două tipuri :

1) Celule de tip fibroblastic, alungite, cu nuclei neregulaţi, înconjuraţi de un lizereu fin de citoplasmă. În jurul acestor celule se găsesc numeroase fibre colagene.

2) Celule ovariene corticale stromale, cu nuclei mai neregulaţi şi o citoplasmă mai voluminoasă, cu prelungiri care se leagă unele de altele.

Opiniile asupra stromei sînt diferite ; după părerea lui Schiller (1934) este numai o reacţie a mezenchimului ovarian faţă de cordoanele epiteliale, pe cînd Teoh (1953) crede că ea face parte din tumoră.

Aspectul electronomicroscopic. Diversele investigaţii ale tumorii la microscopul electronic au relevat aspecte ultrastructurale care confirmă asemănarea histologică dintre tumora Brenner şi uroteliu (Roth, 1971 ; Hameed, 1972). Membranele celulare sînt foarte sinuoase şi prezintă numeroase interdigitaţii complexe (Pl. XLV, 90). Se găseşte un număr moderat de desmozomi, lipsind însă tonofibrilele şi punţile intercelulare. Este caracteristică prezenţa unor spaţii intercelulare largi, cu numeroase prelungiri citoplasmatice şi desmozomi (Pl. XLV, 91). Cuiburile de celule epiteliale sînt separate printr-o membrană bazală continuă, care în unele locuri se invaginează adînc înăuntrul insulelor epiteliale. Ea nu înconjură niciodată celulele epiteliale izolate. Nucleii acestora prezintă adesea despicături adînci şi invaginări citoplasmatice care corespund aspectelor histologice caracteristice de clivare longitudinală a nucleilor (Pl. XLVI, 92). În aceste canale separate de nucleoplasmă printr-o membrană dublă se văd organite citoplasmatice. În citoplasma celulelor epiteliale ale tumorii predomină mitocondriile şi lizozomii, iar reticulul endoplasmic este rar şi dispersat. Lizozomii sînt abundenţi chiar în celulele epiteliale relativ sănătoase. Ca o manifestare a degenerării citoplasmatice şi autofagiei, în unele celule, lizozomii sînt măriţi de volum,

Scanned with OKEN Scanner

formînd corpi multiveziculari şi corpi reziduali, cu o structură complexă care pare a fi corespondentul granulelor citoplasmatice PAS-pozitive, autofluorescente, observate la examenul histologic. Progresiunea autofagici şi acumularea corpilor reziduali par să reducă celula la o pungă de debriuri lizozomale electrondense, luînd astfel naştere „celulele spumoase" observate histologic.

Tendinţa la degenerare şi autofagie a epiteliului Brenner se manifestă iniţial prin formarea şi acumularea telolizozomilor, care se văd histologic ca granule autofluorescente, diastazorezistente, PAS-pozitive. În numeroase cuiburi celulare se găsesc şi celule spumoase dispuse în cuiburi sau libere în lumen. În unele focare, celulele individuale sînt înlocuite de globule mari, intens eozinofile, rotunde, amorfe, colorabile intens cu acid periodic Schiff şi slab mucicarminofile. Omogenizarea şi condensarea progresivă a acestor celule se pare că produce coloid ; cu toate acestea, nu se observă metaplazie mucinoasă a celulelor din apropierea lumenului. Materialul asemănător cu coloidul este PAS-pozitiv, nu este digerat de diastază şi nu conţine mucină sau glicogen. Reticulul este abundent în stromă şi în rare cazuri străbate şi cordoanele epiteliale.

Variantele structurale. În afara formei clasice de tumoră Brenner, au fost descrise şi alte forme care prezintă unele particularităţi mai puţin obişnuite. Hameed (1972) descrie o tumoră Brenner cu hiperplazia celulelor Leydig în stroma densă, în jurul insulelor epiteliale, iar Moon (1976), o tumoră Brenner mixtă cu celule tiroidiene.

Klein (1968) a semnalat coexistenţa tumorii Brenner cu struma ovarii.

În unele cazuri se observă în tumora Brenner o creştere bogată a epiteliului, păstrîndu-se însă delimitarea netă a marginilor cuiburilor celulare epiteliale ; lipsesc atipiile şi mitozele (Roth şi Sternberg, 1971).

Alteori, tumora prezintă ştergerea conturului net al insulelor în unele zone, atipii celulare şi prezenţa de mitoze (Dubransky, 1949). Acestea sînt tumori Brenner de limită. Datorită faptului că malignitatea lor clinică n-a fost demonstrată, s-a propus denumirea de „tumoră Brenner proliferativă". În unele tumori există tendinţa la formaţiuni papilare, tubulare sau adenomatoase. Ele au fost denumite „tumori Brenner atipice" (Hertig şi Gore, 1961). Woodruff şi Acosta (1962) consideră că acestea sînt modificări neoplazice. Înaintea lor, Dubransky şi Massenbach (1947) au descris o tumoră Brenner care a suferit o transformare carcinomatoasă, Behrens (1952) o tumoră Brenner în care ţesutul conjunctiv s-a transformat sarcomatos, iar Rawson şi Helman (1955), tumori Brenner maligne cu metastaze în peritoneu şi în alte organe. În majoritatea cazurilor însă, tumora Brenner prin malignizare a luat aspectul epidermoid (Wurster, 1971).

Culturi de ţesuturi. Făcînd culturi organotipice dintr-o tumoră Brenner, care clinic prezenta o creştere rapidă, am obţinut proliferarea celulelor din insulele epiteliale, cu prezenţa de figuri mitotice (Fadei şi Moraru, 1979) (Pl. LXVI, 93).

Aspectul citogenetic. Insulele de celule epiteliale din tumora Brenner sînt, în general, lipsite de mitoze, de aceea mult timp s-a crezut că celulele

tumorale se multiplică prin amitoză, nucleii cu aspect de bob de cafea reprezentînd primul stadiu al acestui proces. Observațiile electronomicroscopice au infirmat însă această ipoteză, arătînd că aspectul în bob de cafea se datorește unei indentații adînci a citoplasmei în nucleu și nu clivării nucleului. Ulterior, a fost semnalată, în unele tumori, prezența de figuri mitotice (Dubransky, 1949; Roth, 1971).

În investigațiile noastre, tumora Brenner care prezenta clinic o mărire rapidă în volum (Fadei și Moraru, 1979) a crescut bine în cultură organotipică și am observat mitoze. Studiul structurii lor citogenetice a relevat prezența, pe lîngă metafazele diploide normale, și a unor metafaze hipodiploide și hiperdiploide cu cromozomi supranumerari sau cromozomi lipsă (Pl. XLVII, 94). Creșterea accentuată a tumorii *in vivo* și *in vitro*, prezența de mitoze, dintre care unele anormale, au permis diagnosticul de tumoră Brenner „de graniță".

FIBROMUL

Fibromul este o tumoră stromală formată din celule cu aspect fibroblastic care produc colagen abundent. Tumora nu are acțiune hormonală. Evoluția este, în general, benignă și numai în cazuri foarte rare s-a descris transformarea ei sarcomatoasă.

Tumora survine la orice vîrstă (s-au găsit fibroame la femei între 50 și 80 de ani). Fibroamele mari sînt frecvent însoțite de ascită sau de sindromul Demongs-Meigs caracterizat prin triada simptomatică: hidrotorax, ascită, tumoră benignă de ovar (Meigs, 1937).

Majoritatea fibroamelor derivă din stroma ovariană specifică, însă este posibil ca unele fibroame să derive din țesutul fibros nespecific (Grossieux, 1970). Concepția că unele fibroame ovariene provin din corpul galben, fiind vorba de o degenerescență a acestuia, este abandonată astăzi.

Unii autori au relevat asocierea dintre fibroame și tecoame (McGoldrick, 1944), alții au semnalat existența formelor intermediare (Sternberg, 1950). Wills (1960) sugerează că numeroase fibroame sînt de fapt fibrotecoame.

În ceea ce privește ascita care însoțește frecvent aceste tumori s-au emis diverse ipoteze: 1) procesul de stază din vasele ligamentului larg, 2) produși toxici datorați proceselor regresive din tumoră, 3) tumora însăși ca sursă a lichidului ascitic și 4) iritația mecanică a peritoneului datorată suprafeței dure a tumorii; această din urmă ipoteză pare cea mai verosimilă.

Aspectul macroscopic. Fibromul ovarian este o tumoră de volum variabil, de la o nucă la un cap de adult. S-au descris cazuri cînd fibromul a ajuns la o greutate de 30 kg. Tumora este, în general, unilaterală, cu suprafața alb-sidefie, alb-gălbuie sau alb-roșcată, netedă sau boselată, dură și se secționează greu. Pe secțiune poate fi solidă în întregime sau să conțină cavități pseudochistice de diferite dimensiuni. Travee fibroase albe, dure, dispuse în rețea, străbat țesutul tumoral. Adesea în tumoră se poate produce impregnare edematoasă, care, cîteodată poate fi atît

Scanned with OKEN Scanner

de intensă, încît capătă un aspect gelatinos. În unele cazuri, tumora conţine numeroase vase sanguine sau limfatice. În urma tulburărilor nutritive, în tumoră pot apărea necroze, unele segmente de tumoră se pot ramoli, apărînd zone brune-închis sau roşu-brune; aceste zone pot să degenereze, ulterior formîndu-se cavităţi umplute cu mase friabile. Adesea, în fibroame se găsesc depozite calcare, iar cîteodată pot apărea zone de osificare. Unele tumori pot fi legate de ovar numai printr-un pedicul fin, care prin torsiune duce la necroză şi infarctizare hemoragică a tumorii.

Aspectul microscopic. Tumora este uniformă, formată din fibre conjunctive de diferite grosimi dispuse în fascicule care se întretaie în diverse direcţii şi sînt mai bogate sau mai sărace în celule cu citoplasmă fusiformă şi nuclei alungiţi. Abundente fibre colagene separă celulele (Pl. XLVII, 95). În zonele edematoase, celulele sînt stelate. Din loc în loc se găsesc macrofage vacuolare umplute cu picături lipidice.

În unele fibroame, aşa-zise fibroame difuze, nu se găseşte deloc ţesut ovarian normal. Mai rare sînt fibroamele care formează în interiorul ovarului nuclei net delimitaţi de ţesutul ovarian intact pe care îl comprimă. Aceste tumori pot fi localizate în porţiunea marginală a ovarului. Unele fibroame pot să sufere transformare mixomatoasă, luînd aspectul de mixom ovarian (Pl. XLVIII, 96). Forma cea mai frecventă este fibromiomul, care are o consistenţă mai puţin dură şi o coloraţie mai roşcată. În această tumoră fasciculele de fibre musculare netede se întrepătrund cu fasciculele de fibre conjunctive.

Aspectul electronomicroscopic (Amin, 1971). În tumorile mai intens colagenizate se observă la microscopul electronic celule subţiri, alungite, comprimate de stroma colagenă. Aceste celule au prelungiri lungi, care comunică între ele. Citoplasma este săracă, conţine fibrile osmiofile fine, puţine mitocondrii şi cisterne de reticul endoplasmic, corpi osmiofili legaţi de membrană şi ocazional figuri mielinice. Nucleii sînt subţiri, alungiţi, cu un contur neregulat şi cu o condensare accentuată a heterocromatinei la periferie. Între celule se găsesc fibrele colagene grupate în fascicule formate din benzi luminoase legate de cîte două benzi întunecoase, repetîndu-se la un interval de 600 Å.

În fibroamele mai puţin colagenizate, unele celule sînt similare cu cele descrise. Se găsesc însă şi celule de tip intermediar, cu marginile bine delimitate şi citoplasmă mai abundentă. Aceste celule conţin un număr mare de organite citoplasmatice şi, ocazional, mici picături de grăsime. Nucleii lor sînt mai mari, mai ovoizi şi adesea se văd nucleoli mici, denşi, cu o structură mai complicată. Cromatina nucleară este mai puţin condensată cu granulaţii pe membrana nucleară.

În fibroamele bogat celulare se găsesc şi celule mari, poligonale, cu citoplasmă abundentă. Nucleii lor sînt ovoizi, regulaţi, cu cromatină fin dispersată. În citoplasmă se găsesc numeroase mitocondrii, reticul endoplasmic rugos, ribozomi liberi, aparat Golgi bine dezvoltat şi picături de grăsime.

Diagnosticul diferenţial. Fibromul se deosebeşte de tumora Brenner prin lipsa insulelor epiteliale caracteristice tumorii Brenner. Asemănarea morfologică mare dintre fibrom şi tecomul ovarian a fost relevată demult.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste tumori se găseşte, de obicei, amestecul tipurilor celulare şi nu se poate face o delimitare patologică netă. Adesea, singurul element pentru identificarea tecomului este caracterul secretant de tip estrogenic asociat cu prezenţa picăturilor de grăsime în celule.

SARCOMUL

Este o tumoră malignă, mezenchimală, caracterizată prin absenţa manifestărilor endocrine (Azoury şi Woodruff, 1971). Frecvenţa sarcoamelor primitive în raport cu celelalte tumori de ovar este de 1—6%. Apar la femei tinere şi la fetiţe, cu maximum de frecvenţă la pubertate.

Tumora este, în general, unilaterală, însă în 30% din cazuri poate fi bilaterală, în al doilea ovar fiind, probabil, o metastază de la primul. Tumora se dezvoltă comprimînd şi împingînd organele vecine, contractînd adesea aderenţe cu ele şi mai ales cu peritoneul, epiploonul şi intestinul. Sînt frecvente metastazele în uter, trompe, stomac, ficat, intestin, plămîni, diafragm, rinichi, ombilic, coloana vertebrală, ţesutul subcutan. În cazul invadării peritoneului se produce o peritonită sarcomatoasă. Ascita este aproape întotdeauna prezentă, abundentă şi cu caracter hemoragic.

Sarcoamele ovarului sînt primitive şi secundare.

Histogeneza acestor tumori este încă obscură. Cele primitive pot să ia naştere din stroma ovariană, din teaca foliculului, din resturile congenitale incluse în glandă, din celulele proliferate ale tecii interne ale foliculilor pe cale de atrezie sau prin degenerescenţa unui fibrom.

Aspectul macroscopic. Tumora se asemănă cu fibromul, dar este mai lucioasă, de consistenţă mai moale şi mai friabilă. Volumul ei este variabil, poate să depăşească un cap de adult. Culoarea este, în general, alb-rozată sau alb-gălbuie. Pe secţiune se găsesc focare de ramolisment sau dilataţii ale vaselor limfatice care pot să dea naştere la un aspect poros.

Aspectul microscopic. Se disting diferite variante : sarcom alveolar, sarcom fusocelular, fibrosarcom, sarcom polimorfocelular.

Sarcomul alveolar se caracterizează prin prezenţa celulelor rotunde, mari, cu aspect epitelial, şi a celulelor gigante. Ţesutul prezintă o structură alveolară, grupurile celulare fiind înconjurate de septuri conjunctive străbătute de vase. Din aceste septuri se întind fibrile fine în alveole, formînd o reţea. În această reţea se găsesc celule mari cu un nucleu rotund şi o protoplasmă clară, relativ abundentă. Nucleul are o reţea cromatiniană densă şi un nucleol excentric. Protoplasma este cîteodată vacuolizată. Ea prezintă legături cu reţeaua fină pericelulară. În interiorul alveolelor, în special în vecinătatea capilarelor se pot găsi travee subţiri de celule rotunde, mici, cu caracter limfocitar. În tumoră sînt prezente focare mai mult sau mai puţin întinse de necroză şi zone de ţesut conjunctiv fibros, dens, cu rare cuiburi celulare şi depozite calcare.

Sarcomul fusocelular prezintă o proliferare abundentă de celule alungite, de tip fibroblastic, cu marcate atipii nucleare.

Fibrosarcomul este o variantă a sarcomului fusocelular în care formarea substanţei fundamentale este mai abundentă. Această tumoră are o maturitate tisulară mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul cu fibroamele bogat celulare se face prin prezența unei proliferări celulare intense, atipia celulară. În sarcom apar întotdeauna forme celulare polimorfe.

Cînd caracteristica predominantă a tumorii este polimorfismul celular se numește *sarcom polimorfocelular*.

Componenta sarcomatoasă poate fi prezentă în tumorile mixte, foarte maligne, în care predomină țesuturile de origine mezodermală (*desmoblastoame*).

Formele secundare de sarcom ovarian sînt mult mai rare decît cele de carcinom. Focarul primitiv poate fi în uter, piele, mediastin. Forma cea mai cunoscută de sarcom secundar ovarian este melanosarcomul. Tumora are o colorație brună-negricioasă și pe secțiune se scurge o zeamă maronie. Tumora primară se găsește într-un țesut care conține pigment melanic : piele, coroidă.

ENDOTELIOMUL

Este o tumoră foarte rară, avînd ca punct de plecare endoteliul vascular.

Aspectul macroscopic al acestor tumori nu se distinge de sarcoame.

Aspectul microscopic. Se disting două tipuri :

1) Hemangioendoteliom — ia naștere din endoteliul vaselor capilare sanguine

2) Limfangioendoteliom — ia naștere din endoteliul vaselor limfatice.

Următoarele aspecte sînt caracteristice pentru aceste tumori :

1) Fante conjunctive înguste și alungite, aproape paralele între ele, de-a lungul cărora se găsesc dispuse într-un singur rînd celule poligonale cu nuclei mari, hipercromatici.

2) Lacune căptușite cu celule aplatizate sau cubice dispuse pe un singur rînd sau pe mai multe rînduri. Aceste lacune se continuă între ele, formînd un sistem de cavități în rețeaua stromei. Au fost interpretate ca limfaticele dilatate al căror endoteliu aplatizat a suferit un proces de hipertrofie și hiperplazie.

3) Alveole mari umplute cu celule poligonale voluminoase cu aspect epitelioid. La periferia alveolelor se observă o intricație strînsă între celulele neoplazice și celulele conjunctive ale stromei tumorii.

Scanned with OKEN Scanner

VII. TUMORI SECUNDARE

Carcinoamele secundare de ovar sînt tot atît de frecvente ca și cele primitive. Orice tumoră malignă poate să dea metastaze în ovar, dar cel mai frecvent dau cele digestive. Tumorile secundare ovariene se caracterizează prin următoarele trăsături : ambele ovare sînt afectate, dimensiunile tumorilor sînt inegale, iar structura histopatologică este identică. Majoritatea tumorilor secundare apar în ovarul funcțional, provocînd o intensă reacție tecaluteinică în stromă, cu efecte estrogenice sau androgenice (Scully și Richardson, 1961).

Woodruff (1970) împarte tumorile secundare de ovar în cinci grupe, după localizarea tumorii primare : 1) endometru, 2) sîn, 3) tractul gastrointestinal, 4) alte localizări : cervix, rinichi, plămîni și 5) nedeterminată.

TUMORA KRUKENBERG

Este cea mai frecventă tumoră secundară, avînd ca origine un carcinom al tractului digestiv. Interacțiunea reciprocă dintre tumoră și stroma ovariană determină o structură cu totul particulară care nu seamănă cu metastazele în alte organe ale tumorilor digestive. Krukenberg a descris primul această tumoră, în 1896, descrierea sa rămînînd clasică. Considerînd însă, că deși celulele au un aspect epitelial, ele aparțin totuși stromei, el denumește tumora „fibrosarcoma celulare carcinomatoides". Ulterior s-a demonstrat că tumora este o metastază epitelială a unei tumori gastrice.

Toate epitelioamele gastrice pot să dea tumoră Krukenberg, dar mai frecvent această metastază este dată de linita plastică și cancerele coloide (Woodruff și Novak, 1960). Tumora ovariană poate să fie descoperită cu mult înainte de apariția sindromului digestiv revelator al tumorii primare (Diddle, 1955).

Vîrsta relativ tînără a bolnavelor, precum și faptul că la ele s-a pus în evidență frecvent hiperestrogenie netă care a regresat după tratamentul chirurgical constituie elemente în favoarea ipotezei că factorul hormonal joacă un rol primordial în determinismul acestor tumori (Villar, 1965).

Unele fapte experimentale tind să explice localizarea metastatică de predilecție ovariană. Astfel, s-a observat că folosindu-se extracte ovariene se obține un pH optim pentru culturi de țesuturi și raportul cel mai favorabil dintre tensiunea superficială a mediului de cultură și creșterea tisulară.

Scanned with OKEN Scanner

Aspectul macroscopic. Tumora este bilaterală în 80% din cazuri, iar în celelalte 20%, localizată la ovarul drept. Cele două tumori nu sînt de mărime egală, fiind de obicei mai mare tumora ovarului drept. Poate ajunge la dimensiunea unui cap de făt. Apare ca o masă solidă albă-gălbuie, ovoidă sau sferică, conservînd forma generală a ovarului. Suprafaţa sa este netedă, adesea bogat vascularizată, plană sau cu boselări voluminoase, neaderentă de organele vecine. Consistenţa ei este fermă, pe alocuri se găsesc zone chistice conţinînd un lichid gelatinos. Este învelită într-o capsulă groasă formată dintr-un ţesut fibros, dens, sărac în celule şi bogat în colagen. Pe secţiune, tumora are un aspect heterogen, cu alternanţă de zone albe, dure, şi zone gălbui, moi, cu ţesut spongios, gelatinos, chistic, hemoragic sau necrotic. În zonele dure se găsesc numeroase geode mici, de mărimea unor grăunţe de mei, conţinînd o substanţă gelatinoasă. În o treime din cazuri, tumorile sînt însoţite de lichid ascitic.

Aspectul microscopic. Metastazele ovariene ale carcinoamelor digestive pot să prezinte două aspecte diferite :

1) Carcinoame cu structură glandulară asemănătoare cu aceea a tumorii primitive.

2) Carcinoame cu celule mucipare izolate zise „în inel cu pecete" (Pl. XLVIII, 97).

Aspectul acestor celule este caracteristic : citoplasma — inelul — este redusă la o mică coroană periferică ; nucleul — pecetea inelului — este unic, ovalar, cromofil, împins spre membrana celulară. Centrul celulei este sediul unei secreţii mucoide mai mult sau mai puţin abundentă. Această celulă se aseamănă foarte mult cu celulele epiteliomului mucipar al stomacului, fiind o celulă secretoare de mucus de tip gastric sau intestinal (Pl. XLIX, 98).

În aceeaşi tumoră se pot găsi diferite tipuri arhitectonice. Celulele „în inel cu pecete" pot fi izolate sau grupate în grămezi în mijlocul fibrilelor conjunctive. În unele cazuri, ele se pot grupa în acini, producînd cavităţi tubulare. În aceste structuri, cantitatea de mucus din citoplasma celulelor este mai scăzută sau lipseşte, iar lumenul tubilor glandulari este plin de mucus. Cîteodată, acinii prezintă o regularitate organoidă pe care nu o au tumorile primitive. De asemenea, se pot găsi zone formate din plaje întinse de celule „în inel cu pecete". În afară de aspectele clasice, celulele tumorale pot fi, uneori, dispuse în cuiburi sau cordoane, cu formare abundentă de colagen şi un edem accentuat al stromei.

Caracteristică pentru aceste tumori este prezenţa celulelor argentafine mici, lipsite de vacuole, cu numeroase granulaţii argentoreductoare în citoplasmă.

Stroma poate fi fibroasă, densă, bogată în colagen sau laxă şi edematoasă. Este formată din celule fusiforme aranjate în vîrtejuri, rare fibre elastice şi fascicule de colagen cu dispoziţie plexiformă. Frecvent, stroma este sediul unui edem difuz, prezentînd plaje de necroză cu citoliză, sufuziuni hemoragice, necroză fibrinoidă. Unii autori consideră că aceste zone de necroză sînt secundare defectelor de vascularizaţie. În vase se relevă prezenţa de embolii cu celule neoplazice. Stroma poate fi sediul unui infiltrat inflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Ţesutul ovarian restant persistă la început. Se poate găsi în epiteliul germinativ şi foliculi primordiali normali. Aspectul normal al ţesutului ovarian pledează pentru natura metastatică a tumorii.

Aspectele histochimice. Majoritatea tumorilor ovariene metastatice din stomac, colon, glandă mamară, vezică biliară sînt lipsite de activitatea fosfatazei alcaline. Deoarece neoplasmale ovariene primare au fosfatază alcalină, clasificarea unei tumori ca primară sau metastatică se poate face pe baza prezenţei sau absenţei acestei enzime.

În sprijinul diagnosticului tumorii Krukenberg este reacţia PAS-pozitivă şi prezenţa în centrul celulei „în inel cu pecete" a unei picături voluminoase de mucus mucicarminofil (Woodruff, 1968). Prezenţa aminopeptidazei în centrul celulei tumorale indică, de asemenea, originea ei metastatică din stomac. Tumora primară poate fi însă în aşa măsură de nediferenţiată, încît să nu aibă activitate aminopeptidazică nici în metastaza ovariană.

Determinarea histochimică a activităţii steroidogene a acestor tumori a arătat că elementele epiteliale şi stromale sînt enzimatic-active. Această activitate se aseamănă cu aceea a celulelor interstiţiale testiculare. Deşi datele obţinute au sugerat steroidogeneza în special de către elementele stromei ovariene, activitatea hormonală nu a fost întotdeauna evidentă clinic (Turunen, 1955).

Modul de propagare a acestor tumori este încă discutat. Propagarea prin contiguitate este posibilă numai pentru unele tumori intestinale care vin în contact cu ovarul. Propagarea pe cale transperitoneală este infirmată de faptul că tumora primitivă nu vine în contact cu cavitatea peritoneală, deoarece leziunile ovariene apar în centrul ovarului şi nu pe suprafaţa sa externă. Predominanţa leziunilor în regiunea centrală a ovarului, bilateralitatea lor şi interesarea frecventă a trunchiurilor limfatice şi a ganglionilor limfatici între stomac şi ovar vin în sprijinul diseminării pe cale limfatică. Diseminarea sanguină este, de asemenea, posibilă în unele cazuri.

Cromatina sexuală. Determinările cromatinei sexuale au arătat că în unele cazuri celulele tumorale au fost Barr-pozitive, în altele Barr-negative, iar în altele intermediare (Radioncenko şi Bogemscaia, 1974).

Aspectul citogenetic. Am studiat structura citogenetică a două tumori secundare de ovar, una cu punct de plecare digestiv, iar alta cu tumoră primară neidentificată. În ambele cazuri am găsit o structură citogenetică heteroploidă şi prezenţa de cromozomi markeri (fig. 13).

Tumora Krukenberg primară

Majoritatea autorilor sînt sceptici în privinţa existenţei tumorii Krukenberg primare, arătînd că este posibil să existe o leziune primară foarte mică în alte organe în special în stomac. În literatura de specialitate au fost citate însă cazuri de tumoră Krukenberg în care tumora primară nu a putut fi găsită în nici un alt organ decît în ovare. Tumora a avut o evoluţie lentă, fiind depistată abia la necropsie (Joshi, 1968; Vijay, 1968). Aceste tumori au fost recunoscute ca tumori Krukenberg primare ale ovarului.

În privinţa histogenezei tumorii Krukenberg primare, s-a emis ipoteza că ea derivă dintr-un teratom cu o diferenţiere unilaterală spre tipul

endodermic al epiteliului secretor de mucină. Mai plauzibilă pare o altă ipoteză, conform căreia tumora ar lua naştere din epiteliul germinativ, un derivat al epiteliului celomic, care formează canalele lui Müller. Potenţialul müllerian al acestui epiteliu este evidenţiat în trei tipuri de tumori ovariene : chistadenoamele şi chistadenocarcinoamele seroase, chistadenoamele şi chistadenocarcinoamele mucinoase şi carcinomul endometrioid.

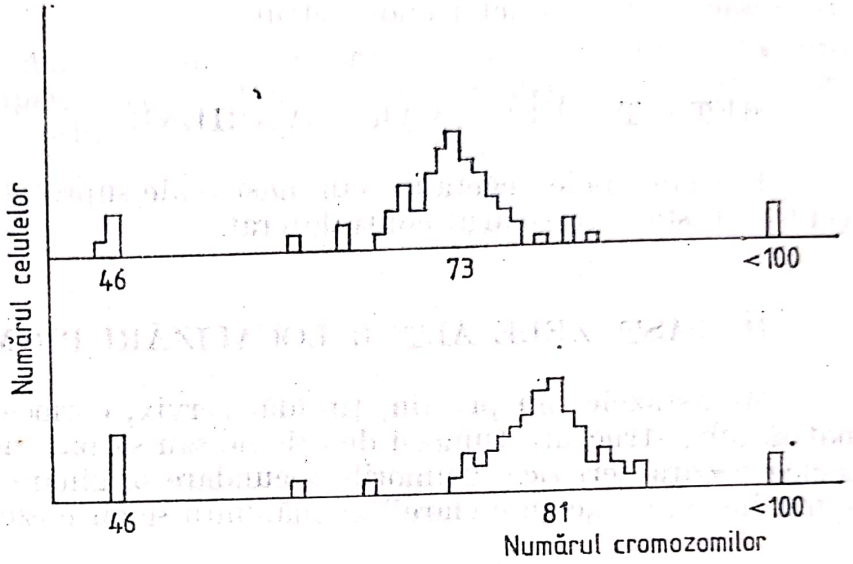


Fig. 13. — Histogramele distribuţiei numărului cromozomial în două tumori Krukenberg.

Avînd în vedere că în tumorile mucinoase de ovar se găsesc zone cu celule „în inel cu pecete" ca în tumora Krukenberg, chistadenocarcinomul mucinos şi tumora Krukenberg primară ar putea fi două variante morfologice şi biologice ale carcinomului secretant de mucină, care ia naştere din epiteliul germinativ.

METASTAZELE CANCERULUI DE SÎN ÎN OVAR

Cancerul de sîn dă destul de frecvent metastaze în ovar, deşi de multe ori acestea sînt decelabile numai microscopic. Lumb (1959), studiind 350 de ovare la paciente cu cancer de sîn, găseşte 90 de ovare invadate, dintre care 57 cu un aspect macroscopic normal, dar microscopic prezintă caractere tumorale.

Mecanismul de diseminare poate fi direct transcelomic, limfatic prin fascia pereţilor abdominali şi ganglionii lombari sau prin invazie în torentul circulator.

Microscopic, se caracterizează prin infiltraţie corticală cu cordoane de celule tumorale. Leziunea, uneori, recapitulează tumora primară de sîn (Pl. XLIX, 99), mai rar simulează infiltraţie limfomatoasă, elementele epiteliale fiind aproape complet invizibile. Reacţia stromală intensă poate fi dată de infiltraţia difuză pe care o produc celulele tumorale în stroma ovariană. Această infiltraţie poate să stimuleze mezenchimul ovarian, rezultînd producţie hormonală.

Important pentru diagnostic este faptul că în cancerul de sîn metastatic este caracteristică variaţia aspectelor microscopice de la o arie la alta.

METASTAZELE TUMORILOR ENDOMETRULUI

Cel mai frecvent sînt carcinoame cu aspectul microscopic caracteristic adenocarcinoamelor endometrului.

METASTAZELE OVARO-OVARIENE

Epitelioamele vegetante sau masive ale suprafeţei ovarului dau frecvent metastaze în ovarul contralateral.

METASTAZELE ALTOR LOCALIZĂRI PRIMARE

Metastazele din plămîn, tiroidă, cervix, coriocarcinom, şi melanom pot să aibă structura tumorii de origine sau să prezinte leziuni histopatologice necaracteristice. Tumorile secundare originare din rinichi pot prezenta insule de „celule clare" asemănîndu-se cu mezonefroamele de ovar.

TUMORILE CU STROMA FUNCŢIONALĂ
(Luteinizarea stromei)

Stroma cancerelor ovariene secundare prezintă, uneori, anumite particularităţi, caracterul cel mai distinctiv fiind prezenţa unor celule mari, rotunde sau poliedrice, care se aseamănă cu celulele tecii externe a foliculului în dezvoltare (Woodruff, 1963). Aceste celule au o citoplasmă intens eozinofilă, granulară sau palidă, nucleii rotunzi, situaţi central, cu un singur nucleol mare. Ele se găsesc în stromă izolate sau în mici grămezi, conţin cantităţi mari de lipide.

Natura acestor celule este încă discutată. Deoarece aproape toate cancerele metastatice sînt însoţite de necroză s-a considerat că sînt histiocite care au fagocitat produşi lipidici de degenerare. Împotriva acestei interpretări vine însă faptul că asemenea celule nu au fost găsite la tumorile primare şi nici în metastazele localizate în alte organe, deşi şi în aceste metastaze s-au găsit necroze întinse. Pe de altă parte, ele nu seamănă cu fagocitele a căror citoplasmă are un aspect spongios, iar nucleii variază ca formă şi dimensiune şi adesea sînt excentrici. Fiind identice morfologic cu celulele luteinizate stromale întîlnite în ovarele cu hipertecoză şi tecomatoză şi cu celulele luteinizate care apar în stroma chistadenoamelor şi chistadenocarcinoamelor ovariene, s-a ajuns la concluzia că sînt celule stromale luteinizate. Deoarece produc hormoni steroizi, estrogeni sau androgeni, conferind metastazelor ovariene potenţialităţi funcţionale, ele au fost denumite celule stromale endocrin-active (CSEA).

Scanned with OKEN Scanner

Prezența CSEA se relevă mai bine prin metode histochimice pentru identificarea glucozo-6-fosfatazei și dehidrogenazei acidului izocitric. În ariile care conțin CSEA se găsește, de asemenea, fosfatază alcalină stromală.

Celulele CSEA se găsesc atît în tumorile metastatice, cît și în cele primare (Brenner, chistadenoamele pseudomucinoase), fiind induse de către celulele epiteliale tumorale de origine ovariană sau metastatică. Această conversiune a celulelor ovariene stromale multipotente într-un agent activ endocrino-secretor conferă stromei tumorii capacitate endocrină.

Tumorile cu stromă funcțională se caracterizează prin prezența simptomelor clinice de hiperactivitate hormonală, care dispar după îndepărtarea operatorie a tumorii.

Scanned with OKEN Scanner

ORIENTĂRI ÎN DIAGNOSTIC, PROGNOSTIC ȘI TERAPEUTICĂ

Gradarea histologică a malignității s-a bazat pe aspectul uniform sau neuniform al celulelor, regularitatea sau iregularitatea nucleului, raportul dintre nucleu și citoplasmă, numărul și dimensiunea nucleolilor, precum și numărul de mitoze pe cîmpul microscopic, fiind stabilite următoarele grade :

Gradul I — cel mai diferențiat.
Gradul II — cu diferențiere medie.
Gradul III — cel mai puțin diferențiat.

Nucleii celulelor tumorale au fost împărțiți, de asemenea, în trei grade :

Gradul 1 — nuclei mult măriți, neregulați, cu grămezi de cromatină și nucleoli voluminoși.
Gradul 2 — nuclei măriți moderat și cu atipii mai puțin accentuate.
Gradul 3 — aspectul uniform al nucleilor asemănător cu ovarul normal.

De remarcat faptul că în gradarea histologică, tumorile cele mai diferențiate au fost de gradul I, iar cele mai puțin diferențiate de gradul III, pe cînd în gradarea nucleară, gradul I a fost cel mai anaplazic, iar gradul III cel mai diferențiat.

Pentru *gradarea reacției stromale* s-a folosit ca indice infiltratul limfoplasmocitar din zona unde se dezvoltă tumora, numărul mare al acestor elemente fiind privit ca o apărare bună a organismului împotriva neoplaziei. S-a observat că în stadiile incipiente răspunsul organismului este în general slab, crescînd treptat odată cu evoluția bolii. Probabil, că tumora trebuie să ajungă la un anumit volum ca să stimuleze răspunsul imun local. Un răspuns imun slab într-un stadiu mai avansat al bolii indică o evoluție nefavorabilă indicînd de urgență tratamentul imun.

Barber și colab. (1975) propun următoarea gradare histologică, nucleară și stromală a tumorilor de ovar (tabelul 9).

Studiind citologia lichidului ascitic în cursul chimioterapiei la o bolnavă cu carcinom ovarian slab diferențiat și determinînd variațiile ciclului celular, Sheehy și colab. (1974) constată o diminuare treptată a numărului celulelor tumorale și a mitozelor atipice, concomitent cu creșterea numărului celulelor de reacție ale gazdei și a mitozelor normale. Surprinzător este că după tratament se modifică distribuția dimensiunilor nucleare, crescînd mult numărul celulelor mici care sintetizează ADN. Ciclul celular prezintă o scurtare a timpului de dedublare a populației celu-

Scanned with OKEN Scanner

lare, faza S devine de două ori mai scurtă, faza G1 este redusă la un timp neglijabil, durata mitozei se scurtează, iar G2 rămîne neschimbată. Faptul că celulele tumorale rămase după chimioterapie proliferează mai repede sugerează că celulele moarte sau muribunde pot să promoveze creşterea celulelor viabile rămase.

Tabelul 9

Gradarea histologică nucleară şi stromală a tumorilor de ovar

Denumirea tumorii	Gradul histologic			Gradul nuclear			Reacţia stromală	
	I	II	III	1	2	3	Limfocite + plasmocite	Leucocite polinucleare
	%	%	%	%	%	%	L+P	P
Carcinom cu celule clare	20	50	30	50	40	10	40	10
Carcinom nediferenţiat		5	95	80	20		85	15
Chistadenocarcinom seros	12	51	37	39	52	9	79	16
Carcinom endometrioid	11	58	32	32	61	8	79	8
Chistadenocarcinom mucinos	38	58	4	8	67	25	75	21

Exsudatele pleuroperitoneale metastatice au permis o gamă largă de investigaţii privind răspunsul tumorilor ovariene la chimioterapie.

Pogosianţ şi colab. (1972), făcînd studii citogenetice pe tumori solide şi exsudate, înainte şi în cursul tratamentului, ajung la concluzia că tumorile de ovar se pot împărţi, citogenetic, într-un grup hipodiploid şi unul aproape triploid. Ambele grupuri conţin celule cu aberaţii cromozomiale de tip cromatidic sau cromozomial şi aceste aberaţii sînt de două ori mai numeroase în grupul aproape triploid. În schimb, grupul aproape diploid se caracterizează prin prezenţa unui cromozom marker acrocentric lung care se întîlneşte mult mai rar la celălalt grup. În cursul chimioterapiei, ei nu observă modificări semnificative ale histogramei distribuţiei numărului cromozomial, nici creşterea numărului aberaţiilor cromozomiale şi nici variaţia cromozomilor markeri.

Studiind dinamica cantitativă şi calitativă a aberaţiilor cromozomiale în celulele din exsudatele pleuroperitoneale metastatice ale tumorilor maligne de ovar, în cursul tratamentului cu Tiotepa, Neishtadt şi colab. (1975) constată, din contra, apariţia unor modificări citogenetice în urma chimioterapiei: în primele două săptămîni de tratament are loc o creştere accentuată a numărului aberaţiilor cromozomiale nestabile, urmată de o scădere progresivă a acestei categorii de aberaţii, concomitent

cu creşterea numărului cromozomilor dicentrici (27,2%) şi a cromozomilor markeri submetacentrici lungi (54,5%).

Combinînd investigarea morfologică a celulelor din exsudate cu analiza lor citogenetică, *in vivo* şi *in vitro*, am elaborat un test pentru monitorizarea imunochimioterapiei în neoplaziile ovariene (Fadei şi colab., 1978). Acest test constă din următoarele etape. Înainte de tratament, apoi, la două şi patru săptămîni de la începutul tratamentului se fac examenul morfologic şi analiza citogenetică ale celulelor recoltate din exsudate urmate de explantarea lor *in vitro*. La aceleaşi investigaţii sînt supuse şi celulele din culturi de ţesuturi. Rezultatele se exprimă cantitativ prin indicele reactivităţii imune (IRI).

$$IRI = \frac{MNE + MNC}{MTE + MTC}$$

în care:

MNE = % metafaze normale din exsudat;
MNC = % metafaze normale din culturi de ţesuturi;
MTE = % metafaze tumorale din exsudat;
MTC = % metafaze tumorale în culturi de ţesuturi.

În funcţie de rezultatele obţinute, cazurile studiate au fost grupate în două loturi:

1) Primul lot de bolnave a prezentat în exsudat un număr mare de celule de reacţie imună a gazdei şi de metafaze normale. Aceste celule au proliferat abundent *in vitro*. Pe de altă parte s-a găsit un număr redus de celule tumorale şi metafaze aneuploide, care au dispărut în cursul cultivării *in vitro*. La acest lot, IRI a fost mai mare de 1, indicînd o stimulare imună eficientă.

2) Al doilea lot de bolnave a prezentat în exsudat numeroase celule tumorale şi metafaze aneuploide, şi o creştere abundentă a celulelor tumorale în culturi de ţesuturi. Celulele normale de reacţie imună au fost puţine şi nu au crescut în cultură. IRI a fost mai mic de 0,1, relevînd lipsa răspunsului imun.

Aceste rezultate fiind studiate comparativ cu evoluţia clinică a bolii, s-a constatat că un IRI mai mare de 1 corespunde clinic fazei de stabilizare, iar un IRI mai mic de 0,1 corespunde fazei de progresie a bolii.

Angstrom şi colab. (1972) au propus pentru diagnosticul tumorilor de ovar o metodă de aspiraţie — biopsie. Cu un trocar au aspirat prin vagin sau prin rect, celulele desprinse din tumoră şi au făcut frotiuri. În tumorile benigne, au obţinut numeroase macrofage şi mici grupuri de celule epiteliale uniforme, adesea degenerate. Spre deosebire de acestea, în neoplasmele ovariene au găsit un număr mare de celule cu aspect atipic; celulele maligne, în chistadenocarcinoamele seroase erau aranjate în structuri adenopapilare, în carcinoamele mucinoase, în masele de mucus, iar în carcinoamele anaplazice, caracteristic a fost un mare polimorfism celular.

Metoda morfocitogenetică folosită de noi, în care examenul morfologic este însoţit de analiza citogenetică şi de cultivarea *in vitro*, a înlăturat de cele mai multe ori dubiile care existau în privinţa potenţialului malign al unor tumori, ajutînd la diagnosticul tumorilor de graniţă. Prezenţa unor metafaze aproape diploide, cu cromozomi lipsă în unele grupe

Scanned with OKEN Scanner

şi cromozomi supranumerari în altele, reflectă un dezechilibru citogenetic caracteristic stadiului premergător malignizării. Aceste modificări devin mai evidente în culturi de ţesuturi unde numărul celulelor atipice creşte, acestea avînd un avantaj selectiv faţă de cele benigne. De exempu diagnosticul de tumoră Brenner de graniţă s-a bazat pe următoarele elemente : creştere clinică rapidă, prezenţa în tumoră de insule epiteliale mari, proliferarea abundentă a celulelor tumorale cu caractere epiteliale în culturi organotipice, prezenţa în aceste culturi de mitoze cu o structură anormală. Prezenţa unor metafaze aproape diploide şi pseudodiploide într-un polip al chistului dermoid a indicat existenţa dezechilibrului citogenetic pledînd pentru stadiul de trecere de la benign la malign. Diagnosticul de tumoră de graniţă al unui chistadenom papilifer s-a bazat pe faptul că prezenta un dezechilibru citogenetic *in vivo*, dar mai ales *in vitro*.

Folosirea acestei metode de investigare multilaterală ne-a ajutat să decelăm nu numai stadiul de trecere de la benign la malign, dar şi celelalte stadii evolutive în cursul progresiunii tumorilor :

Tumorile vegetante seroase prezintă cinci stadii evolutive morfo-citogenetice, care marchează trecerea gradată a chistadenomului papilifer benign în forma malignă şi progresiunea ulterioară a procesului malign.

Stadiul 1, de chistadenom papilifer benign, se caracterizează morfologic prin vegetaţii acoperite de un singur strat de celule epiteliale cu aspect morfologic normal şi o structură citogenetică diploidă. *In vitro* cresc celule fibroblastice normale.

În stadiul 2, de chistadenom papilifer de graniţă, se găsesc vegetaţii acoperite de un epiteliu normal, fiind prezente însă, din loc în loc, celule atipice, cu o structură citogenetică aproape diploidă. În cultura de ţesut printre fibroblaştii normali se găsesc rare celule tumorale atipice. În cursul creşterii *in vitro*, numărul acestor celule creşte.

În stadiul 3, de chistadenocarcinom papilifer bine diferenţiat, predomină proliferările papilifere acoperite de un singur strat de epiteliu atipic. Citogenetic, în aceste tumori se găsesc metafaze aproape diploide. În culturi de ţesuturi cresc celule tumorale.

În stadiul 4, de chistadenocarcinom papilifer moderat diferenţiat, predomină o proliferare intensă, multistratificată, a epiteliului malign care acoperă vegetaţiile, iar citogenetic se găseşte o dispersie mare a valorilor de la aproape diploide pînă la multiploide. În culturi de ţesuturi are loc o creştere abundentă a celulelor tumorale.

În stadiul 5, de chistadenocarcinom nediferenţiat, aranjamentul papilifer se pierde în mare parte şi epiteliul malign invadează masiv stroma ; se găsesc numeroase celule gigante, iar citogenetic predomină metafazele heteroploide cu cromozomi markeri. Celulele tumorale prezintă o creştere abundentă *in vitro*.

Tumorile de granuloasă prezintă următoarele două stadii :

Stadiul 1, premalign, caracterizat morfologic printr-un aspect mai diferenţiat cu numeroase structuri Call-Exner, iar citogenetic prin predominanţa metafazelor diploide normale şi prezenţa unui număr mic de metafaze cu aberaţii numerice, care pot fi atribuite dezechilibrului citogenetic.

Scanned with OKEN Scanner

Stadiul 2, de malignitate manifestă, caracterizat morfologic printr-un aspect mai nediferenţiat, iar citogenetic prin apariţia şi selecţia unei linii celulare aproape triploide.

Investigaţiile morfocitogenetice ale *arenoblastoamelor* au relevat trei etape evolutive :

Forma adenomatoasă, înalt diferenţiată cu un număr mic de mitoze, structură diploidă normală şi creştere săracă *in vitro*.

Forma intermediară, cu o diferenţiere mai puţin pronunţată, un număr mai mare de mitoze, prezenţa de numeroase metafaze aproape diploide şi rare metafaze hipotetraploide, creştere săracă *in vitro*.

Forma sarcomatoasă, slab diferenţiată, cu un număr mare de mitoze, predominanţa metafazelor hipotetraploide, unele metafaze multiploide şi o creştere abundentă *in vitro*.

Studiul *teratoamelor* a scos în evidenţă următoarele trei stadii evolutive morfocitogenetice :

Stadiul 1, de teratom benign, fără atipii morfologice cu o structură citogenetică diploidă normală.

Stadiul 2, de teratom cu o malignitate incipientă, în care, pe lîngă zonele înalt diferenţiate, se găsesc şi unele zone mai puţin diferenţiate. Citogenetic, pe lîngă metafazele diploide, se găsesc şi metafaze aneuploide.

Stadiul 3, de teratocarcinom, cu atipii morfologice accentuate şi predominanţa celulelor tumorale heteroploide şi multiploide ; creştere abundentă *in vitro* a unor celule cu nuclei mari, neregulaţi cu numeroşi nucleoli, numeroase celule gigante cu nuclei monstruoşi. În acest stadiu, tumora este heterotransplantabilă la hamsteri cortizonizaţi ; în tumorile de hamster predomină zonele de carcinom embrionar.

Tumorile mucinoase au două stadii evolutive :

Carcinoame bine diferenţiate, care prezintă celule diferenţiate de tip intestinal dispuse multistratificat, prezentînd polimorfism şi invazie stromală ; distribuţia numărului cromozomial este grupată în jurul valorilor diploide.

Carcinoame slab diferenţiate, în care predomină celulele anaplazice lipsite de mucus, ce invadează stroma formînd plaje întinse. Citogenetic predomină metafazele heteroploide cu cromozomi markeri. În acest stadiu, creşterea în cultură este abundentă, monostratificată sau pluristratificată, cu goluri în care se pot găsi celule gigante. Heterotransplantabilitatea la hamsteri este foarte bună.

Prezenţa în aceste tumori de celule gigante multinucleate şi metafaze multiploide s-a relevat, în general, în stadiul final al bolii.

Determinarea stadiilor evolutive morfocitogenetice este utilă pentru prognosticul evoluţiei ulterioare a bolii şi pentru stabilirea celei mai adecvate terapeutici.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

AMIN H. K., OKAGAKI T., RICHART R. M., Cancer (Philad.), 1971, **27**, 438—446.
ANDERSON M. C., LANGLEY F. A., J. Clin. Pathol., 1970, **23**, 210.
ANDERSON M. C., Amer. J. Obst. Gynec., 1972, **113**, 686—690.
ANGSTRÖM F., KJELLGREN O., BERGMAN F., Acta Cytologica, 1972, **16**, 336—341.
AREY L. B., Amer. J. Obst. Gynec., 1961, **81**, 743—751.
ARHELGER R. B., Arch. Pathol., 1974, **97**, 323.
ASADOURIAN L. A., TAYLOR H. B., Obst. Gynec., 1969, **33**, 370.
AZOURY R. S., WOODRUFF J. D., Obst. Gynec., 1971, **37**, 920—928.
BALLAS M., Amer. J. Clin. Pathol., 1972, **57**, 511—516.
BARBER H., SOMMERS S., SNYDER R., KWON T., Amer. J. Obst. Gynec., 1975, **121**, 795—807.
BAST R. C., FEENEY M., LAZARUS H. și colab., J. Clin. Invest., 1981, **68**, 1331—1337.
BAST R. C., KLUG T. L., ST JOHN E. și colab., N. Engl. J. Med., 1983, **309**, 883—887.
BAST R. C., KLUG T. L., SCHAETZL E. și colab., Amer. J. Obst. Gynec., 1984, **149**, 553—559.
BAST R. C., KNAPP R. C., *The immunobiology of ovarian cancer.* În : GRIFFITHS C. T., FULLER A. F. (eds.) *Gynecologic Oncology*, Boston, Nijhof, 1983, 187—226.
BECK J. S., FULMER H. F., LEE S. T., J. Pathol., 1969, **98**, 99—167.
BEHRENS H., Arch. Gesch., 1952, **5**, 212—215.
BENEDICT W. F., PORTER I. H., Acta Cytol. (Balt.), 1972, **16**, 304—306.
BENSON M. D., LURAIN J. R., NEWTON M., J. Reprod. Med., 1983, **28**, 17—23.
BERENDSEN P. B., SMITH E. B., ABELL M. R., JAFFE R. B., Amer. J. Obst. Gynec., 1969, **103**, 192—199.
BERGER T., BORGLIN N. E., Cancer (Philad.), 1967, **20**, 308—318.
BERGER T., Rev. Canad. Biol., 1942, **1**, 539—556.
BERRY C. L., J. Pathol., 1969, **98**, 241—252.
BESCH P. K., Amer. J. Obst. Gynec., 1966, **96**, 466—477.
BHATTACHARYA M., BARLOW J. J., Int. Adv. Surg. Oncol., 1979, **2**, 155—176.
BHATTACHARYA M., CHATTERJEE S. K., BARLOW J. J. și colab., Cancer Res., 1982, **42**, 1650—1654.
BIEDLER J. L., *Chromosome abnormalities in human tumor cells in culture.* În : FOGH J. (ed.), *Human tumor cells in vitro*, New York, Plenum Press, 1975, 359—394.
BISKIND G. R., BISKIND M. S., Amer. J. Clin. Pathol., 1949, **19**, 501—521.
BIZZARY J. P., MCKILLOP W. J., BUICK R. N., Cancer Res., 1983, **43**, 864—867.
BJERSING L., CAJANDER S., Cancer (Philad.), 1977, **40**, 1127—1137.
BLACKWELL W. J., DOCKERTY M. B., Amer. J. Obst. Gynec., 1946, **51**, 575—577.
BLAUSTEIN A., KAGANOWITZ A., WELLS J., Cancer (Philad.), 1982, **49**, 722—726.
BOCZKOWSKI K., TETER J., TOMASZEWSKA H., PHILIP J., Acta. Pathol. Microbiol. Scand., 1967, **71**, 46—58.
BOGUOI E., Geburtsh. u. Frauenheilklin., 1967, **27**, 270—286.
BOIVIN J., RICHART R. M., Cancer (Philad.) 1965, **18**, 231—240.
BORSICZKY A. S., JANOVSKI N. A., GUSBERG S. B., Amer. J. Clin. Pathol., 1963, **39**, 383—387.
BRANSILVER B. R., FERENCZY A. F., RICHART R. M., Arch. Pathol., 1974, **98**, 76—86.
BREEN J. L., NEUBECKER R. D., Obst. Gynec., 1963, **21**, 669—681.
BRENNER F., Franz. Z. Pathol., 1907, **1**, 150—171.
BRINSTER R. L., Cancer Res., 1976, **36**, 3412—3414.
BROWN P. A., RICHART R. M., Obst. and Gynec., 1969, **34**, 390.
BUICK R. N., FRY S. E., SALMON S. E., Brit. J. Canc., 1980, **41**, 695—704.

Scanned with OKEN Scanner

SCULLY R. E., *Sex cord stromal tumors.* În : BLAUSTEIN A. (ed.), *Pathology of the female genital tract.* New York, Springer Verlag, 1977, p. 513.
SCULLY R. E., *Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Atlas of tumor pathology.* Seria 2, fasc. 16, Washington D.C. Armed Forces Institute of Pathology, 1979.
SCULLY R. E., *Endodermal sinus tumor.* În : HARTMAWN W. (ed.), *Tumors of the ovary and maldeveloped gonads.* Washington D. C. Armed Forces Institute of Pathology, 1979, p. 233—241.
SEGALL M., SHAPIRO L. K., FREEDMAN W., BOONE J. A., Obst. Gynec., 1973, **41**, 536—541.
SEROV S. F., SCULLY R. E., *International histological classification of tumors nr. 9. Histological Typing of ovarian tumors.* Geneva, W.H.O., 1973, p. 44.
SHEEHY P. F., FRIED J., WINN R., CLARKSON B. D., Cancer (Philad.), 1974, **33**, 28—37.
SHINADA T., TSUKUI J., MATSUMOTO S., Amer. J. Obst. Gynec., 1973, **116**, 408—411.
SHUSTER N., Obst. Gynec., 1970, **36**, 515—519.
SILVERBERG S. G., Cancer (Philad.), 1971, **28**, 588—596.
SILVERBERG S. G., WILLSON M. A., Amer. J. Obst. Gynec., 1972, **112**, 91—100.
SILVERBERG S. G., Amer. J. Obst. Gynec., 1973, **115**, 394—400.
SIMMARD L. C., Cancer (Philad.), 1957, **10**, 215—223.
SIMON E. W., ALBRECHT M., HANSEL M. și colab., J.N.C.I., 1983, **70**, 839—846.
SIMPSON J. L., CHRISTACOS A. C., HORWITH M., SILVERMAN E. S., Birth Defects 1971, **7**, 215—228.
SINNA G. A., BECKMAN G., LUNDGREN E. și colab., Gynec. Oncol., 1979, **7**, 267—280.
SLOT E., Neoplasma, 1967, **14**, 3—10.
SMITH F. G., Arch. Surg., 1946, **53**, 603—610.
SPIELMAN F., MOTYLOFF L., N. Y. State J. Med., 1955, **55**, 2168—2178.
STERNBERG W. H., Amer. J. Pathol., 1949, **25**, 493—521.
STERNBERG W. H., GASKILL C. J., Amer. J. Obst. Gynec., 1950, **59**, 575—587.
STERNBERG W. H., ROTH L. M., Cancer (Philad.), 1973, **32**, 940—951.
STEWART R. S., WOODARD D. E., Arch. Pathol., 1962, **73**, 91—99.
STEVENS L. C., Amer. J. Pathol., 1976, **85**, 809—811.
STUT J. C., Obst. Gynec., 1967, **29**, 108—119.
SYMEONIDIS A., MORI-CHEVEZ P., J. Nat. Canc. Inst., 1952, **13**, 409—428.
SYMMERS W., *Miscellany of Clinical and Pathological Experiences*, cap. 43, Londra, 1974.
SYMMERS W., *Systemic Pathology*, Churchill Livingstone, New York, 1978.
TAGLIABUE E., MENARD S., TORRE G. D. și colab., Cancer Res., 1985, **45**, 379—385.
TALERMAN A., Obst. Gynec., 1971, **38**, 416—422.
TALERMAN A., Cancer (Philad.), 1972a, **30**, 1219.
TALERMAN A., Obst. Gynec., 1972b, **39**, 1219—1224.
TALERMAN A., HAIJE W. G., Cancer (Philad.), 1974, **34**, 1722—1726.
TALERMAN A., DELAMARRE J. R. M., J. Urol., 1975, **113**, 355—359.
TALERMAN A., HAIJE W. G., BAGGERMAN L., Cancer (Philad.), 1978, **41**, 272—278.
TALERMAN A., HAIJE W. G., BAGGERMAN L., Cancer (Philad.), 1980, **46**, 280—385.
TAYLOR H. B., NORRIS H. J., Cancer (Philad.), 1967, **20**, 1953—1962.
TĂRĂBUȚĂ-CORDUN G., CERNEA M., BRĂTIANU D., *Tumorile ovarului*, Junimea, Iași, 1974.
TEILUM G., J. Clin. Endocrinol., 1949, **9**, 301—318.
TEILUM G., Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1950, **27**, 249—261.
TEILUM G., Cancer (Philad.), 1958, **11**, 769—782.
TEILUM G., Cancer (Philad.), 1959, **12**, 1092—1105.
TEILUM G., Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1965, **64**, 407—429.
TEILUM G., *Endodermal sinus tumor.* În : TEILUM G. (ed.), *Special tumors of ovary and testis.* Munksgaard, Copenhaga, 1976, p. 186—193.
TEOH T. B., J. Pathol. Bact., 1953, **66**, 441—456.
TETER J., TARLOWSKI R., Amer. J. Obst. Gynec., 1960, **79**, 321—329.
TETER J., BOCZKOWSKI K., Cancer (Philad.), 1967, **20**, 1301—1310.
TETER J., Int. J. Gynec. Obst., 1969, **7**, 183—198.
TIKEN W. S., J. Cansas. Med. Soc., 1966, **67**, 289—292.
THOR A., GORSTEIN F., IHUCHI N. și colab., J.N.C.I., 1986, **76**, 995—1006.
THURLBECK W. M., SCULLY R. E., Cancer (Philad.), 1960, **13**, 804—811.
TOBIAS J. S., GRIFFITH C. T., N. Engl. J. Med., 1976, **294**, 877—882.
TOKER C., Amer. J. Obst. Gynec., 1968, **100**, 388—392.
TOKER C., Amer. J. Obst. Gynec., 1969, **103**, 1019—1022.

Scanned with OKEN Scanner

MORARU IOAN, FADEI LIDIA
Tumorile ovarului. Orientări în diagnostic
(Tumours of the ovary. Trends in diagnosis),
Editura Academiei Republicii Socialiste România,
București, 1988, 120 p., 48 pl.

CONTENTS

Preface 7

CLASSIFICATION OF TUMOURS OF THE OVARY 9

I. COMMON PAPILLARY TUMOURS 15

Serous papillary tumours 15
Metastatic pleuro-peritoneal effusions 24
Mucinous papillary tumours 27
Cystadenofibroma 33
Endometrioid carcinoma 35

II. TUMOURS WITH FEMALE CELL TYPES 37

Granulosis cell tumour 37
Tecoma 44
Pseudotecoma 46
Luteinization of granulosis cell tumours and of tecomas 46
Folliculotecomas 47
Tecal reaction in epithelial tumours of the ovary 47
Stromal luteoma 47
Pregnancy luteoma 49

III. TUMOURS WITH MALE CELL TYPES 50

Arrhenoblastoma 50
Sertoli-cell tumour 53
Hilar type Leydig-cell tumour 55
Nonhilar type Leydig-cell tumour 56
Stromal and Leydig-cell tumour 56
Gynandroblastoma 57

IV. EMBRYONAL TUMOURS 60

Teratoma 60
Choriocarcinoma 65
Primary malignant melanoma 67
Struma ovarii 67
Carcinoid 68
Polyembryonic embryoma 71
Endodermal sinus tumour 72
Sex cord tumour with annular tubes 74
Clear-cell tumour 75

V. GERM-CELL TUMOURS 79

Dysgerminoma 79
Gonadoblastoma 84

Scanned with OKEN Scanner

VI. OTHER TYPES OF PRIMARY TUMOURS 90

Brenner tumour 90
Fibroma 94
Sarcoma 96
Endothelioma 97

VII. SECONDARY TUMOURS 98

Krukenberg tumour 98
Breast carcinoma metastases to the ovary 101
Endometrial tumour metastases 102
Ovaro-ovarian metastases 102
Other primary localisations metastases 102
Tumours with functional stroma 102

TRENDS IN DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND THERAPEUTICS 104

REFERENCES 109

Scanned with OKEN Scanner

МОРАРУ ИОАН, ФАДЕЙ ЛИДИЯ
Tumorile ovarului. Orientări în diagnostic
(Опухоли яичников. Ориентирования в диагнозе),
Издательство Академии СРР, Бухарест, 1988 г.,
120 стр., 48 пл.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 7

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ 9

I. **ОБЫКНОВЕННЫЕ ПАПИЛЛЯРНЫЕ ОПУХОЛИ** . . . 15

Серозные папиллярные опухоли 15
Плевро-перитонеальные метастатические эксудаты 24
Муцинозные папиллярные опухоли 27
Цистаденофибром 33
Эндометриоидный карцином 35

II. **ОПУХОЛИ ИЗ КЛЕТОК ЖЕНСКОГО ТИПА** 37

Опухоль гранулозы 37
Теком 44
Ложный теком 46
Лютеинизация опухолей гранулозы и текомов 46
Фоликулотеком 47
Текальная реакция в эпителиальных опухолях яичника . . 47
Стромальный лютеом 47
Лютеом беременности 49

III. **ОПУХОЛИ ИЗ КЛЕТОК МУЖСКОГО ТИПА** 50

Арренобластома 50
Опухоль из клеток Сертоли 53
Опухоль из клеток Лейдига хилярного типа 55
Опухоль из клеток Лейдига нехилярного типа 56
Опухоль из стромальных клеток и клеток Лейдига 56
Гинандробластома 57

IV. **ЭМБРИОНАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ** 60

Тератома 60
Хориокарцинома 65
Первичная злокачественная меланома 67
Струма яичника 67
Карциноид 68
Полиэмбриома 71
Опухоль эндодермального синуса 72
Опухоль полового тяжа с кольцеобразными канальцами . . 74
Светлоклеточная опухоль 75

V. **ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ** 79

Дисгерминома 79
Гонадобластома 84

Scanned with OKEN Scanner

VI. ДРУГИЕ ТИПЫ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ 90

Опухоль Бреннера 90
Фиброма 94
Саркома 96
Эндотелиома 97

VII. ВТОРИЧНЫЕ (МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ) ОПУХОЛИ 98

Опухоль Крукенберг 98
Метастазы опухоли молочной железы в яичнике 101
Метастазы опухоли эндометрия 102
Оварнальные метастазы в яичнике 102
Метастазы с иной локализацией первичной опухоли . . . 102
Опухоли с функционирующей стромой 102

ОРИЕНТИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИИ И ТЕРАПЕВТИКЕ 104

ЛИТЕРАТУРА 109

Redactor: ECATERINA GHICA
Tehnoredactor: SILVIA DEOCLEȚIAN
Corector: RODICA HALUNGA-SOREANU

Bun de tipar: 18.12.1987. Format: 16/70×100.
Coli de tipar: 7,50. Planșe: 48 pl. pe h. cretată.
C. Z. pentru biblioteci mari: 618.11—006.
C. Z. pentru biblioteci mici: 618.

c. 302 I. P. Informația
str. Brezoianu nr. 23—25
București

Scanned with OKEN Scanner

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA

Lei 22

Scanned with OKEN Scanner